ORSAY
Série A, n°
N° d'ordre
911

# THÈSE

PRÉSENTÉE

**A L'UNIVERSITÉ DE PARIS-SUD**

**CENTRE D'ORSAY**

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES

PAR

**Jean-Dominique BOURZAT**

**Sujet de la Thèse :**

## SUR UNE NOUVELLE MÉTHODE D'ACCOLEMENT D'UN CYCLE PYRIDINE FONCTIONNEL A DIVERS HÉTÉROCYCLES

SOUTENUE LE 10 MARS 1972 DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

MM. H. KAGAN : Président

P. CADIOT
P. POTIER
E. BISAGNI
} Examinateurs

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550025_0034

ORSAY
Série A, n°
N° d'ordre
911

# THÈSE

PRÉSENTÉE

**A L'UNIVERSITÉ DE PARIS-SUD**

**CENTRE D'ORSAY**

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES

PAR

**Jean-Dominique BOURZAT**

**Sujet de la Thèse :**

## SUR UNE NOUVELLE MÉTHODE D'ACCOLEMENT D'UN CYCLE PYRIDINE FONCTIONNEL A DIVERS HÉTÉROCYCLES

SOUTENUE LE 10 MARS 1972 DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

MM. H. KAGAN : PRÉSIDENT

P. CADIOT
P. POTIER
E. BISAGNI
} EXAMINATEURS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Synthèse Organique de la Fondation Curie - Institut du Radium, Section de Biologie, Bâtiment 110, Université de Paris-Sud, Centre d'Orsay.

Je tiens à exprimer ma respectueuse gratitude à Monsieur le Docteur Raymond LATARJET, Directeur de cet Institut, qui m'a accueilli dans ses laboratoires parmi son personnel et m'a fourni tous les moyens nécessaires à la réalisation de ce travail.

Je remercie vivement Monsieur le Professeur Henri KAGAN qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse et Monsieur le Professeur Paul CADIOT ainsi que Monsieur Pierre POTIER qui ont bien voulu faire partie de ce jury.

J'exprime ma profonde reconnaissance à Monsieur Emile BISAGNI, Chef du Laboratoire de Synthèse Organique, pour toute l'aide qu'il m'a apportée. Ses conseils judicieux m'ont été d'un grand secours pour mener à bien le travail qu'il m'avait confié et je le remercie pour toute la compréhension dont il a fait preuve à mon égard tant du point de vue scientifique que sur le plan humain.

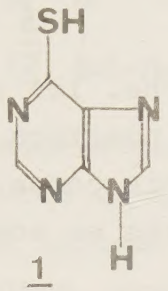
Je remercie Madame Jeannine ANDRE-LOUISFERT pour l'étude infrarouge qu'elle a effectuée sur tous nos composés.

Je remercie la Ligue Nationale Française contre le Cancer pour la bourse qu'elle m'a accordée et sans laquelle ce travail n'aurait pu être réalisé.

Enfin, je remercie mes camarades de laboratoire, Jean-Pierre MARQUET, Christian RIVALLE, Jean-Jacques PEPIN, Claire DUCROCQ et Alain CIVIER pour le climat de chaude amitié qu'ils ont su créer et qui a contribué à faciliter ce travail.

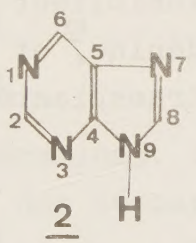
# I N T R O D U C T I O N

Synthétisée en 1952 par ELLION et COLL(1), la mercapto-6



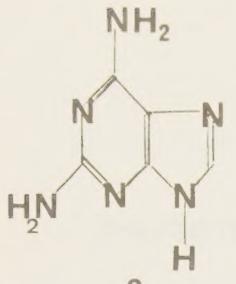

1

purine 1 se révéla rapidement comme un puissant antimétabolite des purines naturelles(2), et fut essayée dans le traitement des leucémies humaines avec un certain succès. Selon les auteurs les rémissions temporaires obtenues avec ce composé atteignent 41 à 84 % des cas traités(3,4,5). Dès lors encouragés par ces résultats, certains chercheurs eurent l'idée de préparer des hétérocycles polyazotés apparentés aux purines 2, afin de comparer leur activité à celle de la mercapto-6 purine.

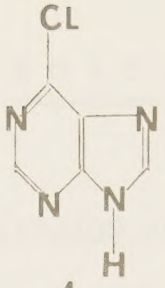



2

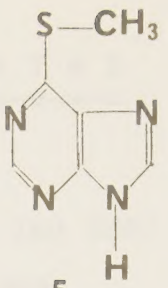
Le système purique, pris comme modèle, a été modifié de deux façons. La première a consisté à substituer les sommets carbonés ou même azotés par des groupements fonctionnels ou hydrocarbonés. Parmi les composés obtenus de cette manière la diamino-2,6 purine 3 (6), la chloro-6 purine 4 (7), la méthylmercapto-6 purine 5 (8) et la thioguanine 6 (7), ont montré une certaine activité, mais se sont révélées moins intéressantes que la mercapto-6 purine elle même.



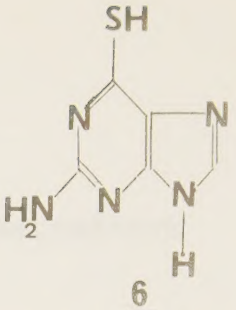
3



4

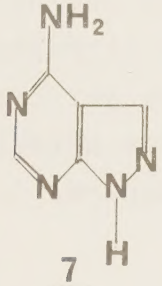


5

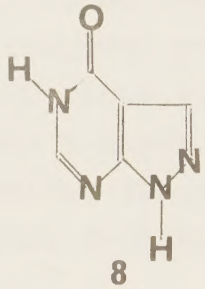


6

Dans la seconde voie de recherche, les auteurs se sont employés à faire varier le nombre et la position des atomes d'azote par rapport au noyau des purines pris comme modèle.
Plusieurs composés ainsi préparés se sont révélés dignes d'intérêt, il s'agit principalement de;
- l'amino-4 pyrazolo [3,4-d] pyrimidine 7, qui inhibe la croissance de l'adénocarcinome 755(9).

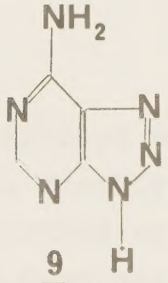


7

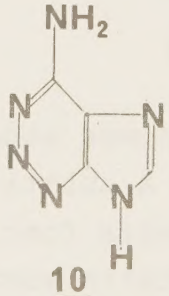


8

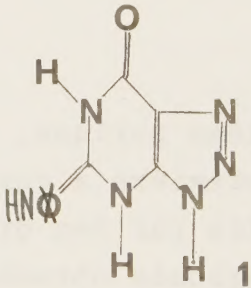
- l'allopurinol 8, qui est un inhibiteur de la xanthine oxidase(10)
- l'aza-8 adénine 9, l'aza-2 adénine[10] et l'aza-8 guanine 11 actives sur certaines tumeurs transplantées chez le rat(11,12,13,14)



9

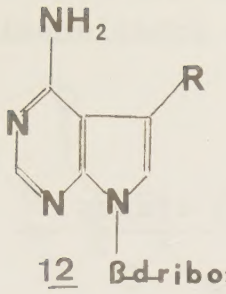


10



11

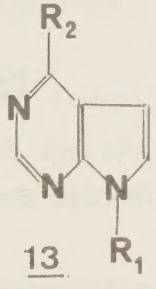
Mais dans l'ensemble ces composés ont une action nettement inférieure à celle de la mercapto-6 purine, et l'intérêt pour ceux-ci se serait probablement émoussé si en 1957 la découverte de la tubercidine 12a, suivie par celle de la toyocamicine 12b, et de la sangivamicine 12c, n'était venue relancer les recherches dans ce domaine(15).



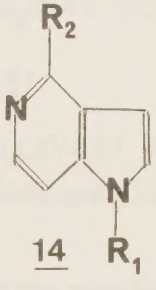

12 ß-d-ribose

a) R = H
b) R = CN
c) R = $CO-NH_2$

OWEN et SMITH(16) ont montré que la tubercidine, antibiotique naturel isolé des cultures de diverses espèces de streptomycès, inhibe la croissance du sarcome 180 et du sarcome de JENSEN chez des animaux de laboratoire, vraisemblablement par suite de son incorporation dans les acides nucléiques.
Les recherches se sont alors surtout portées sur les déazaanalogues des purines, et en particulier les pyrrolo[2,3-d]pyrimidines 13, dont une nouvelle méthode générale de synthèse a été mise au point dans notre laboratoire(17).



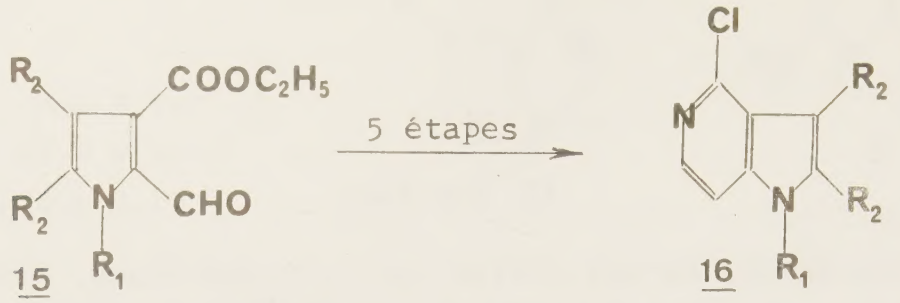

13




14

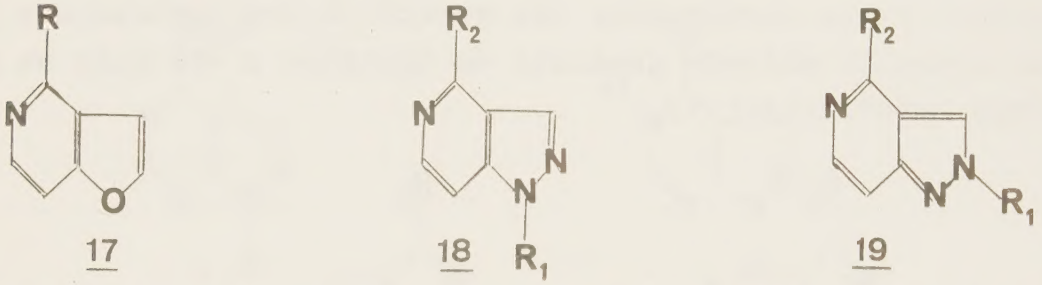
Partant de ces considérations, il nous a semblé intéressant d'essayer de préparer des déazapyrrolo[2,3-d]pyrimidines apparentées aux aglycones des antibiotiques naturels 12a, 12b, et 12c, mentionnés ci-dessus.
Notre choix s'est porté sur les pyrrolo[3,2-c]pyridines ou aza-5 indoles 14, qui constituent une série hétérocyclique encore très peu étudiée.
Pour avoir de véritables analogues des métabolites naturels, il fallait pouvoir placer des groupements hétéroatomiques en position 4 sur ces aza-5 indoles. Mais parmi les méthodes de synthèse décrites aucune ne permettait d'envisager la préparation de tels composés. Nous avons donc cherché à les obtenir d'une manière originale.
Nous y sommes parvenus en utilisant les formyl-2 carbéthoxy-3 pyrroles $N_1$ substitués 15 comme matière première.

Par un enchainement réactionnel en 5 étapes, nous avons obtenu les chloro-4 aza-5 indoles 16, qui sont les précurseurs de tous les dérivés des aza-5 indoles fonctionnels en position 4.




15 16

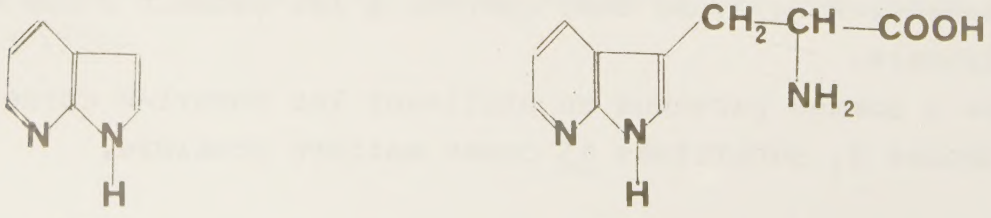
Disposant alors d'une méthode d'accolement d'un cycle pyridine à un hétérocycle, nous l'avons généralisée en l'étendant à la préparation des furo [3,2-c] pyridines 17 et des pyrazolo [4,3-c] pyridines 18 et 19, ce qui en illustre la portée.




17 18 19

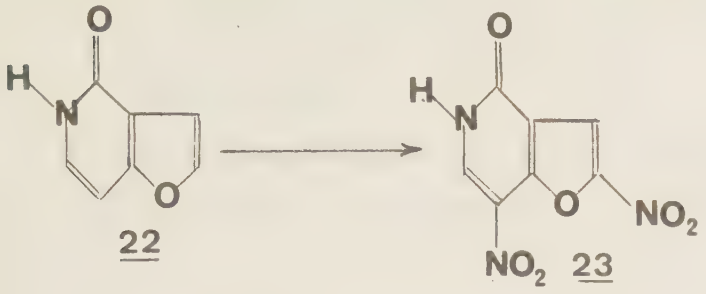
Au départ de notre travail, ces quatre séries de systèmes hétérocycliques présentaient théoriquement plusieurs intérêts.
En effet,

a) - En dehors de leur intérêt en tant qu'analogues de l'aglycone de la tubercidine que nous avons déjà exposé, les aza-5 indoles présentent aussi celui de pouvoir agir comme antimétabolite des indoles puisque il a été montré que l'aza-7 indole 20, inhibe de façon compétitive l'utilisation de l'indole chez un mutant de Neurospora Crassa.(18)
De même l'aza-7 tryptophane 21, inhibe l'incorporation du tryptophane chez le protozoaire: Tétrahyména Pyriformis(19).
Etudiés chez des animaux, les aza-5, aza-6, et aza-7 indoles manifestent un effet important sur le système nerveux central(20).

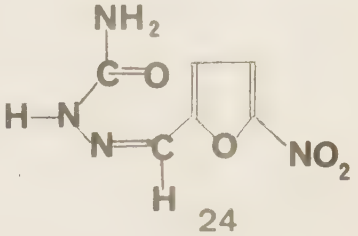



20 21

b) - La nitration de la furopyridone 22 permet d'obtenir le composé 23, qui est un analogue cyclique de la nitrofurazone 24 dont les propriétés bactéricides sont bien connues.




22 23




24

c) - Enfin les pyrazolo [4,3-c] pyridines sont des monodéazaanalogues des pyrazolopyrimidines intéressantes comme antimétabolites des purines.

Nous verrons au cours de cet exposé que ces différents hétérocycles peuvent effectivement conduire à des dérivés intéressants sur le plan biologique.

Nous exposerons les résultats de notre travail dans l'ordre suivant:

1) - Synthèse des aza-5 indoles substitués en position 1

2) - Synthèse des furo [3,2-c] pyridines

3) - Synthèse des pyrazolo [4,3-c] pyridines

4) - Etudes physicochimiques comparées de quelques dérivés chlorés

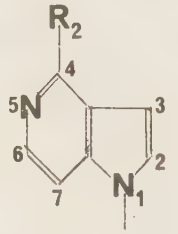
5) - Premiers résultats des études biologiques effectuées avec certains des composés synthétisés.

# - C H A P I T R E  I -

## - SYNTHESE ET ETUDE DES AZA-5 INDOLES - (21)

### A)- Nomenclature.

La nomenclature employée pour désigner les aza-5 indoles, 14, et leurs dérivés, est celle des Chemical Abstracts.

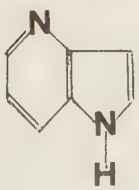



14

L'azote pyrrolique porte le numéro 1 et l'azote pyridinique le numéro 5. Cependant, ces mêmes composés peuvent être désignés en faisant dériver le nom général du cycle pyridinique; on les appelera alors les pyrrolo[3,2-c]pyridines sans changer de numérotation.

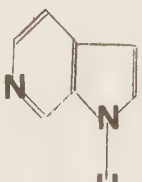
### B)- Exposé des travaux antérieurs

Dans une revue récente, R.E WILLETTE (22) a effectué une étude bibliographique complète des quatre types d'azaindoles possibles 25, 26, 27, et 20

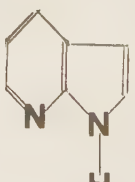



25

26



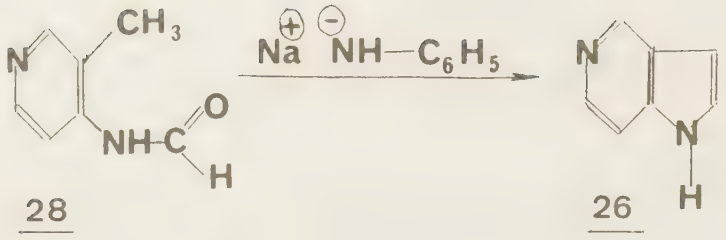

27




20

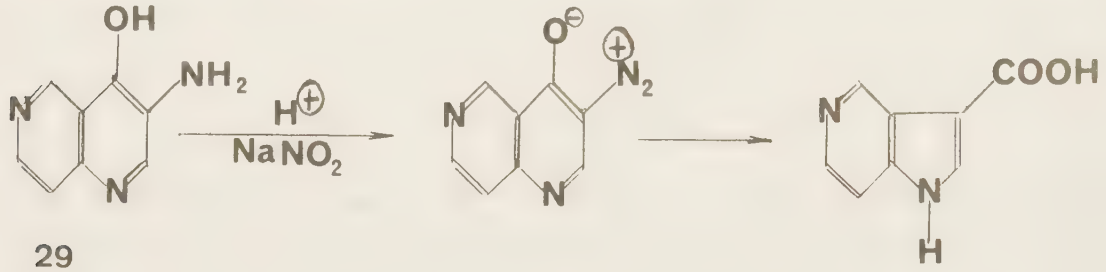
Au sujet des aza- 5 indoles 26, il décrit cinq méthodes de synthèse inspirées pour la plupart de techniques employées, et largement éprouvées dans la préparation des indoles.

1) La plus ancienne fait appel à la réaction de MADELUNG. Elle consiste à cycliser la formamido-4 méthyl-3 pyridine 28, en présence du dérivé sodé de l'aniline.(23,24)




28 26

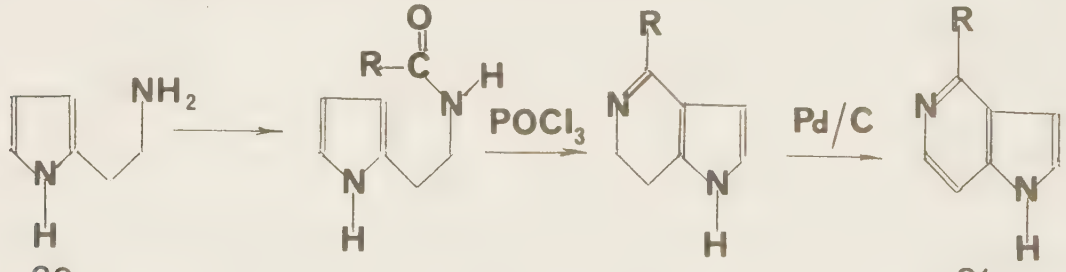
2) Une méthode originale procède par contraction photochimique du dérivé diazoïque de l'amino-3 hydroxy-4 naphtyridine-1,6.(25)29




29

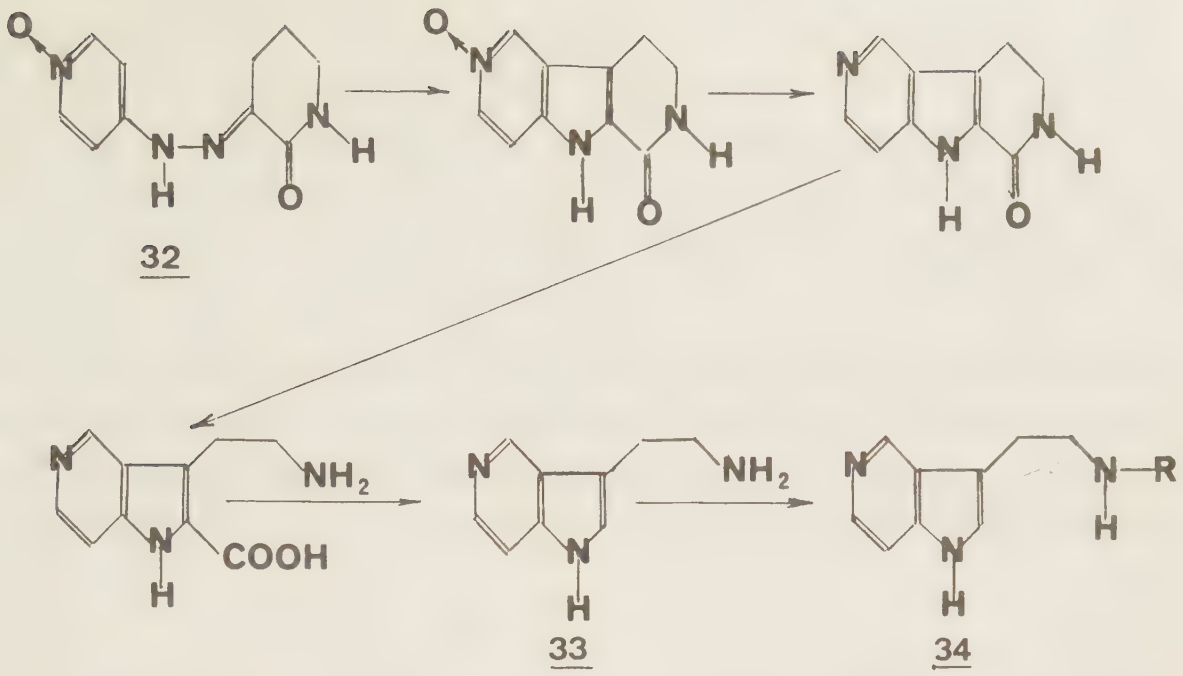
La portée de la réaction est limitée par les difficultés de préparer les matières premières et d'opérer sur des quantités appréciables.

3) La réaction de BISCHER et NAPIERALSKI transposée aux amides dérivées de l'α pyrryléthylamine 30, permet d'obtenir des aza-5 indoles uniquement substitués en position 4 par des groupements alcoyles, aralcoyles ou arylés.31 (26)



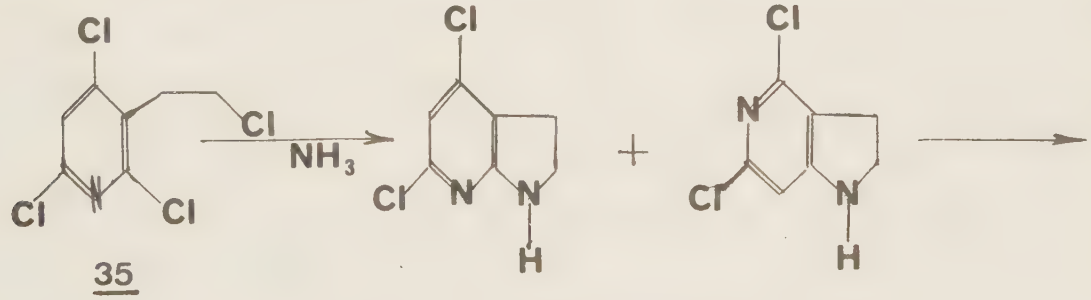

30 31

4) La synthèse des indoles selon FISCHER, appliquée à des composés pyridiniques 32, a permi à PIETRA et TACCONI de préparer des aza-5gramines d'intérêt biologique. 33 et 34 (27)

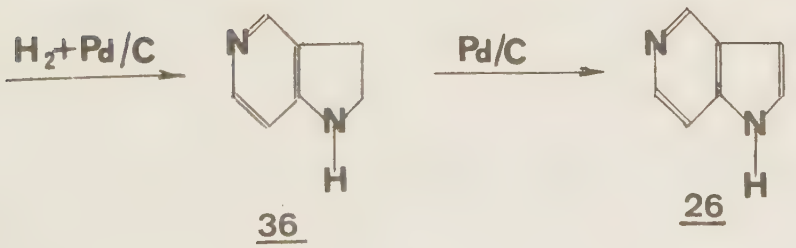


32 33 34

5) YAKHONTOV et COLL ont trouvé une nouvelle voie d'accès aux aza-5 indoles par l'intermédiaire des aza-5 indolines 36, préparées par cyclisation de la trichloro-2,4,6 β chloroéthyl-3 pyridine 35, en présence d'ammoniaque. (28)

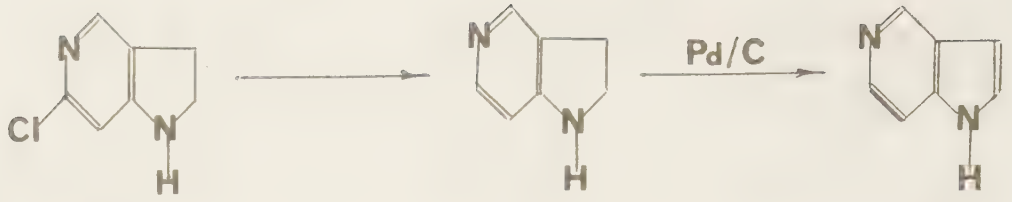


35



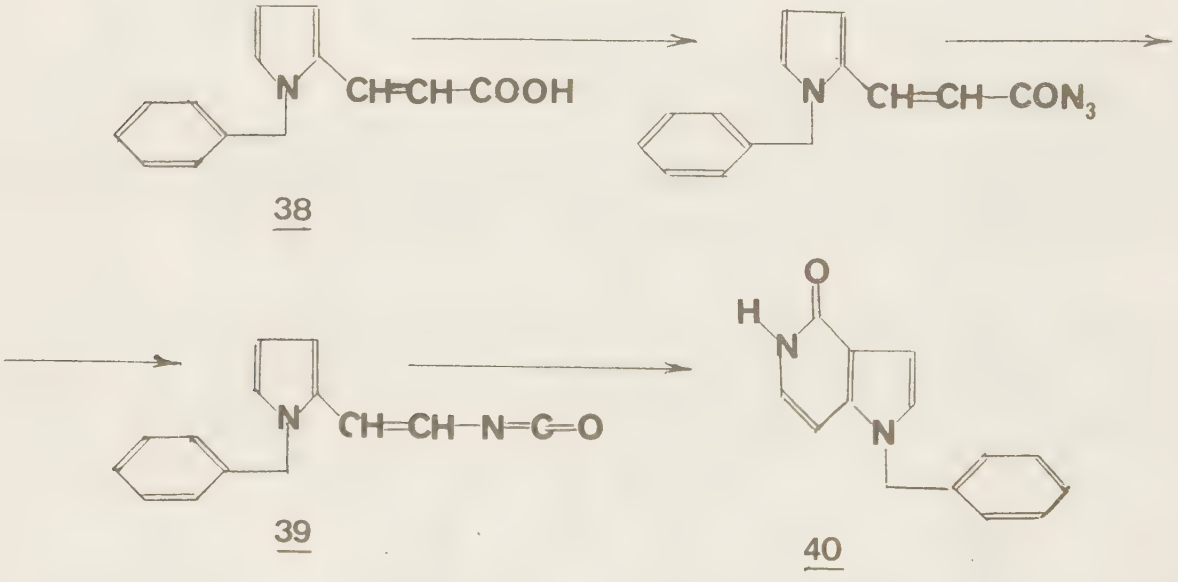
36 26

Une publication de ces auteurs (29), fait mention d'une chloro-6 aza-5 indoline 37, mais la déshydrogénation de ce composé ne permet pas de conserver l'atome de chlore.




37 26

En 1970, ELOY et DERYCKERE ont décrit la synthèse de la benzyl-1 oxo-4 dihydro-4,5 pyrrolo [3,2-c] pyridine 40, préparée à partir de l'acide acrylique 38 par cyclisation du vinyle isocyanate correspondant 39. (30)




38 39 40

Lorsque nous avons commencé à travailler dans ce domaine, c'est à dire en 1967, cette dernière méthode n'était évidemment pas décrite et il n'existait donc aucun moyen connu pour obtenir des aza-5 indoles fonctionnels en position 4.

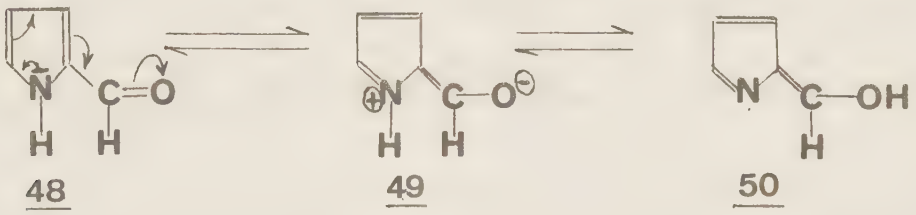
C) - Synthèse des chloro-4 aza-5 indoles. Tableau I

Pour élaborer cette nouvelle synthèse, nous sommes partis des formyl-2, carbéthoxy-3 pyrroles 15, précédemment préparés au laboratoire. (31)

Les composés de formule 15, N substitués se condensent avec le nitrométhane en présence d'éthoxyde de sodium pour former les nitroalcools 42. Ces derniers apparaissent sous la forme de leurs

sels de sodium 41. L'acidification du milieu réactionnel dans des conditions douces par l'acide acétique dilué dans l'éthanol, libère les composés 42, tandis que dans des conditions plus brutales, en employant de l'acide chlorhydrique concentré on provoque une déshydratation partielle. A côté des nitroalcools 42, on obtient alors jusqu'à 45 % des dérivés nitrovinyliques correspondants 43, dont les propriétés spectroscopiques RMN et IR montrent qu'ils possèdent les configurations trans.

Malgré de nombreux essais les pyrroles 15a et 15b, non substitués sur leurs atomes d'azote, ne se condensent pas avec le nitrométhane. Des études effectuées sur le formyl-2 pyrrole 48, ont montré que ce composé pouvait éxister sous plusieurs formes résonantes 48 à 50. (32)




48 49 50

On explique ainsi certaines propriétes anormales de ce composé, à savoir:

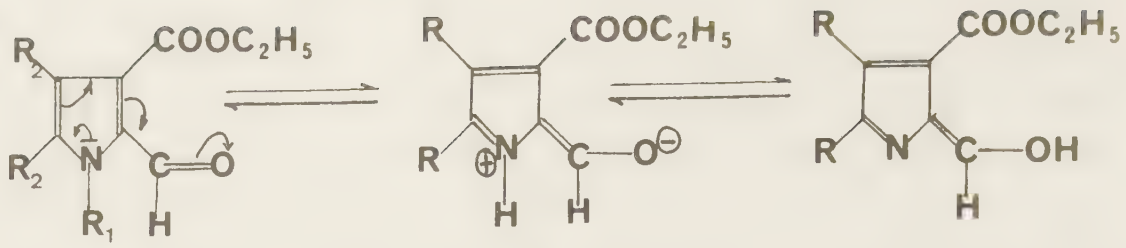
- l'abaissement de la fréquence de la bande d'absorption en IR du groupement carbonyle. (34)
- l'absence de réaction avec les réactifs de SCHIFF(34), de FEHLING et de TOLLEN(34)
- l'impossibilité de former une cyanhydrine(34)

Cependant le formyl-2 pyrrole donne une oxime, des arylhydrazones et d'autres dérivés de la fonction carbonyle.(34)

Il se condense avec l'acide hippurique et certains composés à méthylènes réactifs.(35)

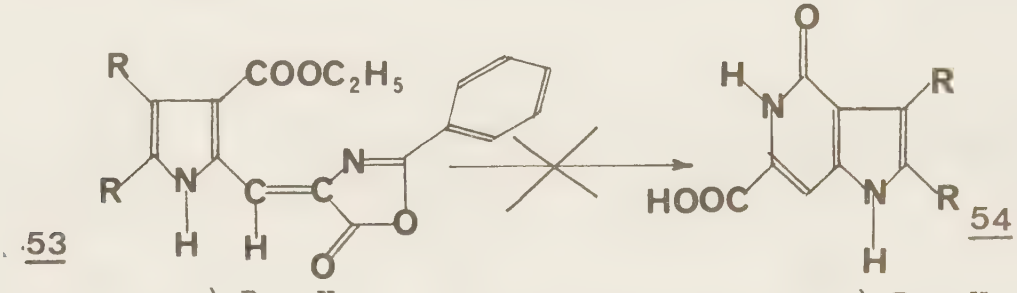
Il est donc probable qu'il faut considérer la structure de l'aldéhyde 48 comme un hybride de résonance entre les formes limites 48 à 50.

On peut interpréter de la même façon l'absence de réactivité des pyrroles 15a et 15b avec le nitrométhane, ces deux composés pouvant prendre les structures résonantes 51 et 52,



15 a) $R_1 = R_2 = H$ 51 a) R = H 52 a) R = H
b) $R_1 = H$; $R_2 = CL$ b) R = CL b) R = CL

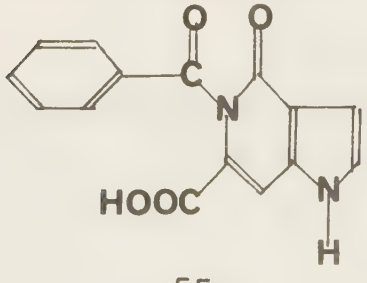
et leur condensation avec l'acide hippurique pour donner les azlactones 53 corrobore les résultats enregistrés avec le formyl- 2 pyrrole lui même.



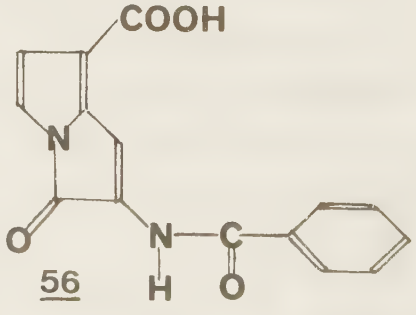
53 a) R = H b) R = CL

54 a) R = H b) R = CL

A partir de ces derniers composés, nous espérions aboutir aux aza-5 indoles non substitués en position 1, 54, par hydrolyse alcaline selon KING et STILLER (36) qui avaient effectué une transformation du même type que celle que nous envisagions.



55



56

En fait, lorsque nous avons voulu effectuer cette transformation avec l'azlactone 53a, dans les mêmes conditions que celles des auteurs, nous avons obtenu un composé dont l'analyse centésimale ainsi que les spectres IR et RMN correspondent soit à la structure 55, soit à son isomère 56.

Ce composé ne se décarboxyle pas et l'action de l'oxychlorure de phosphore suivie d'une hydrolyse le laisse totalement inchangé. Devant ces résultats négatifs concernant la synthèse des dérivés aza-5 indoliques non substitués en position 1, nous avons abandonné cette voie d'approche, et poursuivi notre travail uniquement avec des composés substitués sur cette position par un groupement méthyle ou benzyle.

Les nitroalcools 42, sont réduits par l'hydrogène sous pression, à température ambiante, en présence de nickel de RANEY. La réaction s'effectuant dans l'acide acétique, on isole les acétates d'amines 44, qui sont des composés stables.

La triéthylamine dans l'éthanol au reflux déplace ces amines de leurs acétates, on obtient directement après cyclisation les tétrahydro aza-5 indoles 45. L'emploi d'une base moins forte que la triéthylamine, l'ammoniaque par exemple, n'est pas suffisant pour déplacer ces amines.

Les alcools 45, sont déshydratés par simple chauffage au dessus de leur point de fusion.

Les oxo-4 azaindoles 46, qui en résultent peuvent à priori présenter l'isomérie du type lactime-lactame, mais l'examen des spectres IR et RMN permet d'affirmer qu'ils existent uniquement sous la forme lactame 46. Traités par l'oxychlorure de phosphore au reflux ils fournissent les dérivés chlorés 47, à partir desquels on peut préparer aisément de nombreux dérivés de substitution.

D) - Etude de la substitution nucléophile des aza-5 indoles

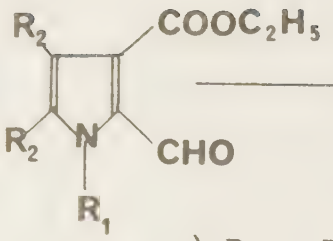
L'atome de chlore en 4 des aza-5 indoles 47, n'est substitué que lentement par les réactifs nucléophiles, et pour avoir une idée de la vitesse de cette réaction nous avons effectué son étude cinétique, que nous exposerons dans un prochain chapitre.

Les amines suffisamment nucléophiles substituent cet atome de chlore après des temps dechauffage prolongés. L'utilisation d'un solvant tel que le méthyl cellosolve ou méthoxy-2 éthanol permet, en raison de son point d'ébullition( 125°), d'effectuer ces réactions en un laps de temps raisonnable (de deux à sept jours).

Les formules des composés aminés ainsi obtenus sont rassemblées dans le tableau II.

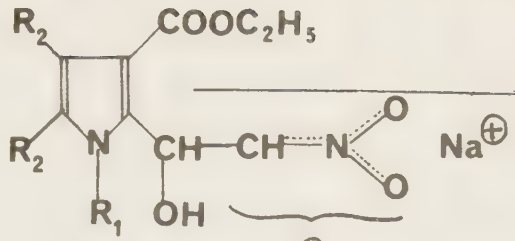
Cependant la cyclohexylamine, l'éthanolamine, et l'ammoniaque à chaud sous pression ne nous ont pas fourni les amines attendues.

- TABLEAU I -



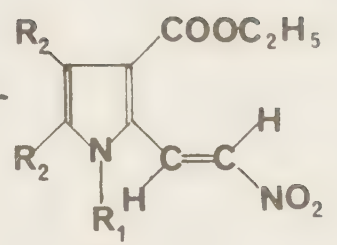
15

a) $R_1 = R_2 = H$
b) $R_1 = H$ ; $R_2 = CL$
c) $R_1 = CH_3$ ; $R_2 = H$
d) $R_1 = CH_2-C_6H_5$ ; $R_2 = H$
e) $R_1 = CH_3$ ; $R_2 = CL$



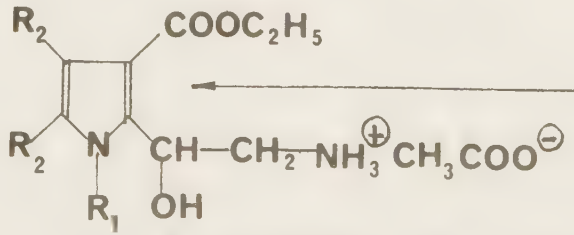
41

a) $R_1 = CH_3$ ; $R_2 = H$
b) $R_1 = CH_2-C_6H_5$ ; $R_2 = H$
c) $R_1 = CH_3$ ; $R_2 = CL$



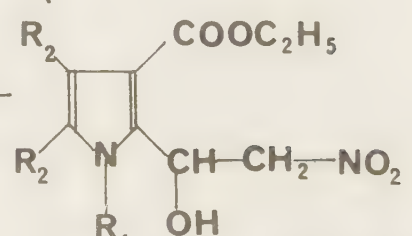
43

a) $R_1 = CH_3$ ; $R_2 = H$
b) $R_1 = CH_3$ ; $R_2 = CL$



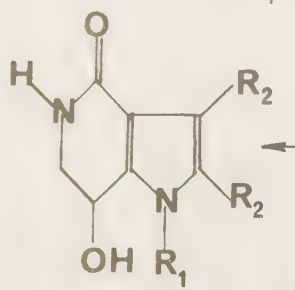
44

a) $R_1 = CH_3$ ; $R_2 = H$
b) $R_1 = CH_2-C_6H_5$ ; $R_2 = H$
c) $R_1 = CH_3$ ; $R_2 = CL$



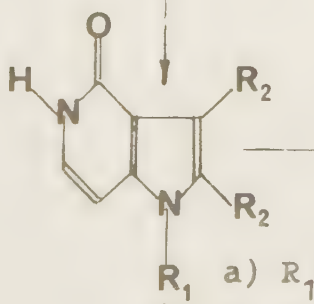
42

a) $R_1 = CH_3$ ; $R_2 = H$
b) $R_1 = CH_2-C_6H_5$ ; $R_2 = H$
c) $R_1 = CH_3$ ; $R_2 = CL$



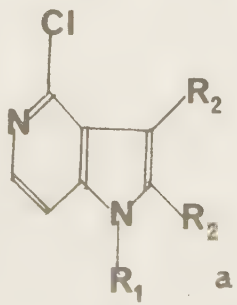
45

a) $R_1 = CH_3$ ; $R_2 = H$
b) $R_1 = CH_2-C_6H_5$ ; $R_2 = H$
c) $R_1 = CH_3$ ; $R_2 = CL$



46

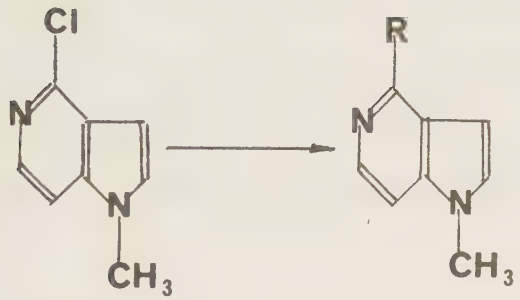
a) $R_1 = CH_3$ ; $R_2 = H$
b) $R_1 = CH_2-C_6H_5$ ; $R_2 = H$
c) $R_1 = CH_3$ ; $R_2 = CL$



47

a) $R_1 = CH_3$ ; $R_2 = H$
b) $R_1 = CH_2-C_6H_5$ ; $R_2 = H$
c) $R_1 = CH_3$ ; $R_2 = CL$

- TABLEAU II -



47a

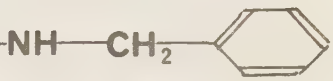
57 R = -H

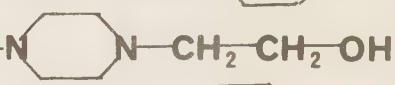
58 R =

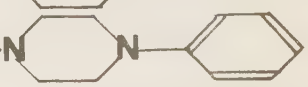
59 R =

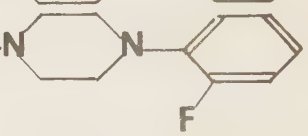
60 R =

61 R =

62 R = 

63 R = 

64 R = 

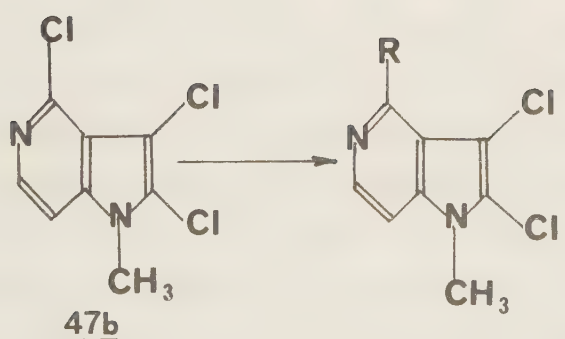
65 R = 

66 R = -NH-NH$_2$ HCl

67 R = -NH-NH$_2$

68 R = -NH$_2$

69 R = -SH



47b

70 R =

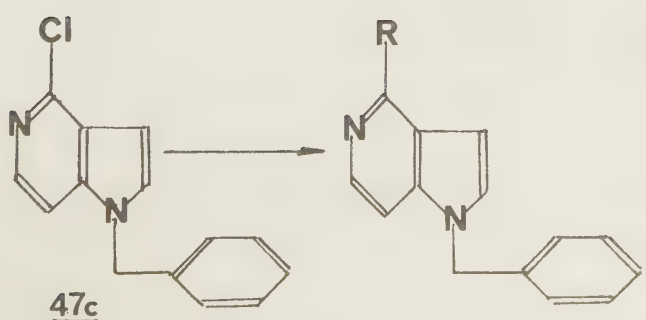
71 R =

72 R =

73 R =

74 R = -NH-NH$_2$

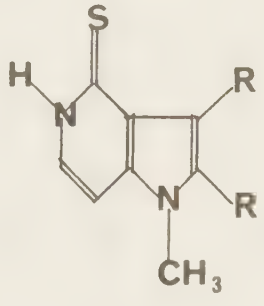
75 R = -SH



47c

76 R =

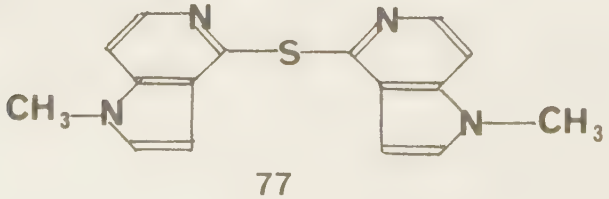
Nous avons cependant obtenu le méthyl-1 amino-4 aza-5 indole 68, en traitant le méthyl-1 hydrazino-4 aza-5 indole 67, par le nickel de RANEY dans l'éthanol au reflux, en nous inspirant d'une technique décrite (37).
Le méthoxyde de sodium, dans le méthanol au reflux ne nous a pas permis non plus, de former les méthoxy-4 aza-5 indoles correspondants.
La thiourée réagit sur les composés 47a, et 47c pour donner respectivement les mercapto-4 aza-5 indoles 69 et 75, que l'on peut obtenir également en traitant les dérivés 46a et 46c, par le pentasulfure de phosphore. Ces dérivés soufrés existent uniquement sous la forme thiolactame, ainsi que l'a montré l'étude des spectres IR et RMN




69 : R = H

75 : R = CL

Lorsque l'on utilise la thiourée pour préparer le méthyl-1 mercapto-4 aza-5 indole 69, on forme simultanément un sous produit que nous n'avons pas réussi à identifier.
Il s'agit d'un composé soluble dans l'eau, vraisemblablement un chlorhydrate mélangé à un autre produit, qui par déplacement au moyen de l'ammoniaque ou du bicarbonate de sodium, donne un nouveau composé solide auquel nous attribuons la structure 77 en fonction de sa composition centésimale et de ses caractères spectroscopiques IR et RMN.



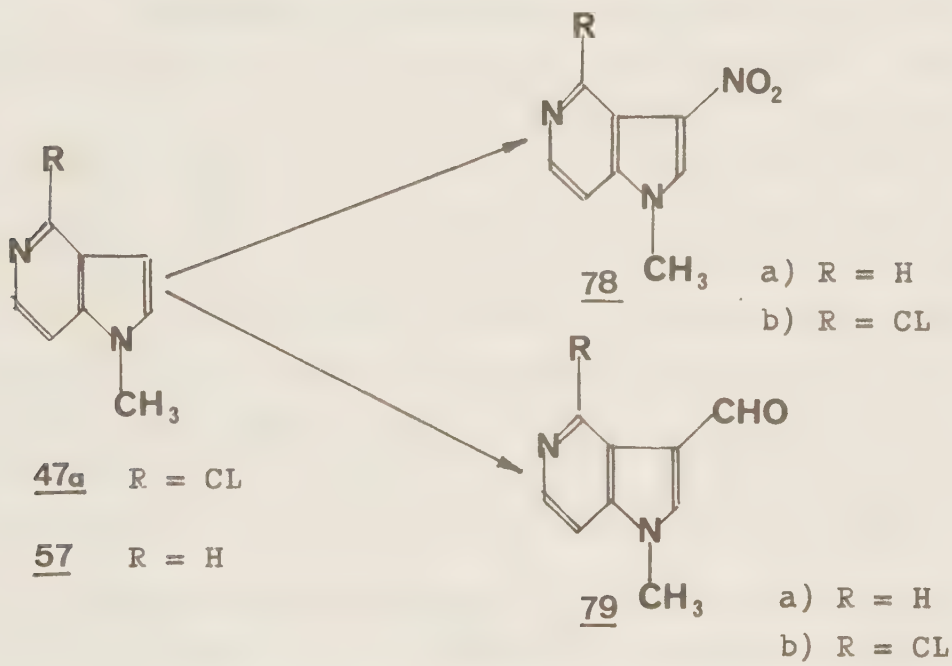

77

L'hydrogénation catalytique du méthyl-1 chloro-4 aza-5 indole 47a effectuée en présence de charbon palladié, conduit au méthyl-1 aza-5 indole 57, tandis que son homologue dichloré en positions 2 et 3 47b fournit un mélange que nous n'avons pas pu séparer.

E) - Etude de la substitution électrophile des aza-5 indoles

Les aza-5 indoles peuvent être le siège de réactions de substitutions électrophiles, celles-ci ont lieu en général en position 3 (22), contrairement aux pyrroles qui sont substitués préférentiellement sur leur sommet 2.

L'acide nitrique fumant réagit aisément sur les aza-5 indoles 47a et 57 pour donner les dérivés nitrés 78a et 78b




47a R = CL

57 R = H

78 a) R = H
b) R = CL

79 a) R = H
b) R = CL

Comme nous le verrons dans le chapitre consacré à l'étude cinétique des substitutions nucléophiles, l'atome dechlore du méthyl-1 nitro-3 chloro-4 aza-5 indole 78a, est considérablement plus réactif que celui de son homologue non nitré 47a.

La formylation selon VILSMEIER-HAACK des composés 47a et 57 conduit aux formyl-3 aza-5 indoles 79a et 79b. La fonction aldéhyde ainsi introduite, devrait permettre de préparer des analogues des indoles tels que la gramine ou le tryptophane.

L'examen des spectres de RMN des dérivés 78 et 79 permet de confirmer que les réactifs électrophiles attaquent bien la position 3 des aza-5 indoles.

En effet pour les différents aza-5 indoles non substitués sur le

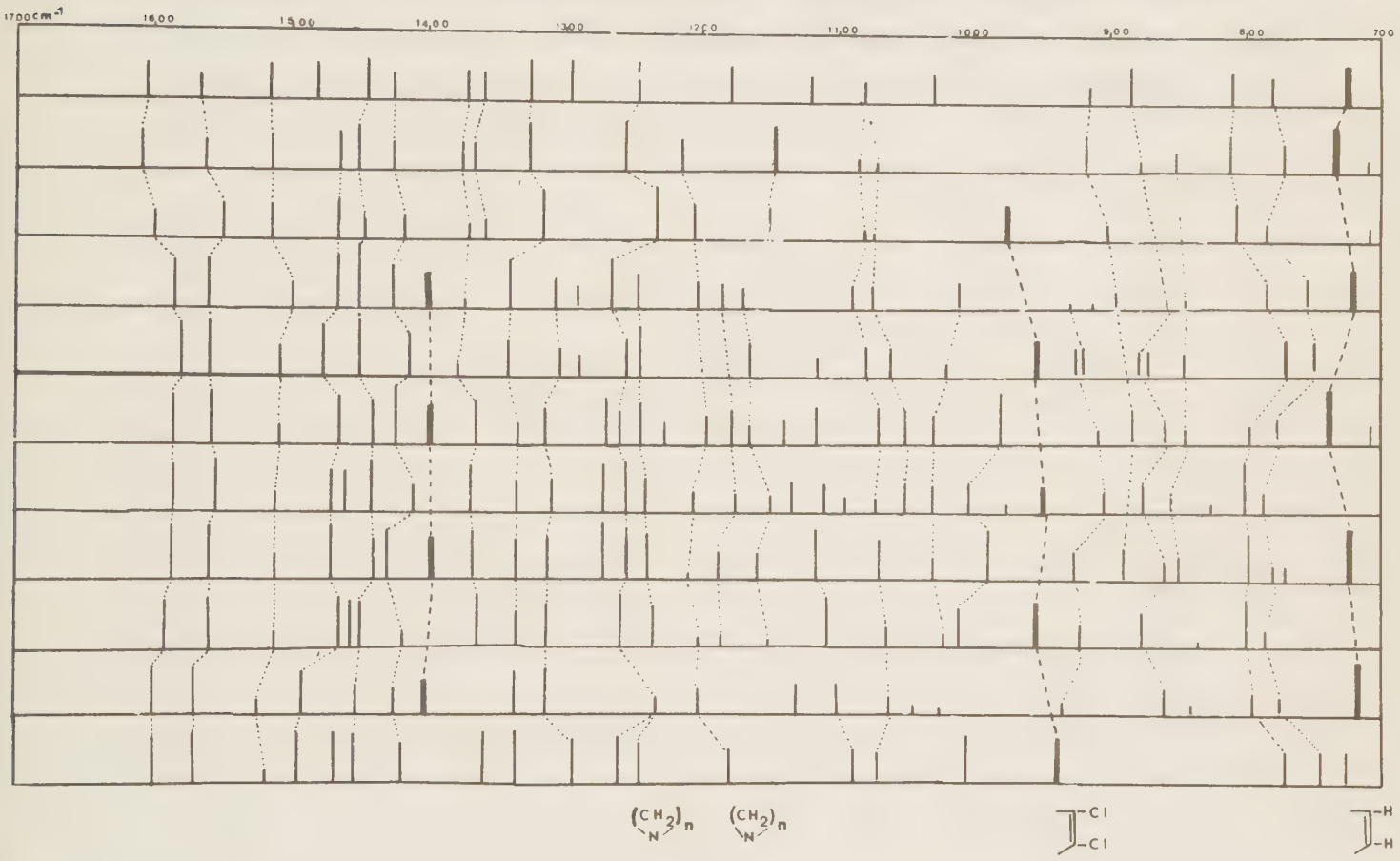
noyau pyrrolique, nous avons trouvé qu'il existe un couplage de l'ordre de 1 Hz entre les protons 3 et 7. Un tel couplage a déjà été signalé dans la littérature pour des composés hétérocycliques du même type, notamment pour les benzofurannes, les benzo[b]thiophènes, les indoles (39), et les furo[2,3-d]pyridazines.(40)
La présence d'un substituant sur l'une des positions 3 ou 7 fait disparaître un tel couplage, et puisque l'on peut distinguer les protons situés respectivement sur le noyau pyrrolique et sur le cycle pyridine, l'absence du couplage mentionné chez les composés obtenus au cours des réactions électrophiles que nous avons effectuées permet de montrer avec certitude que ces dernières ont bien affecté le sommet 3 des aza-5 indoles substitués en 1.

F) - Etude spectrographique IR des aza-5 indoles

Nous avons schématisé dans le tableau III les bandes d'absorption de quelques aza-5 indoles parmi les plus caractéristiques, pour la partie de leur spectre comprise entre 700 et 1700 $cm^{-1}$. Chaque bande d'absorption est représentée par un trait vertical dont la hauteur est proportionnelle à l'intensité. Des pointillés relient les bandes attribuables aux mêmes vibrations.
Pour l'ensemble de ces composés, l'absence de substituants sur les positions 2 et 3 se traduit par une bande très forte que l'on mesure entre 720 et 740 $cm^{-1}$. La substitution de ces deux sommets par le chlore fait apparaître une bande assez forte mesurée entre 940 et 970 $cm^{-1}$.
Dans la région 700-1700 $cm^{-1}$, les substituants N-pipéridino,N-pyrrolidino et N-morpholino apportent trois bandes caractéristiques: une très forte à 1230-1240 $cm^{-1}$, et deux d'intensité moyenne à 1150-1170 $cm^{-1}$ et 1175-1185 $cm^{-1}$. Le groupe N-morpholino possède une bande très forte et très caractéristique, à 1110 $cm^{-1}$. Hors de la région schématisée, on mesure les vibrations de valence asymétrique et symétrique des $CH_2$ à 2900-2930 $cm^{-1}$.
Les composés 62 et 73 présentent une bande de vibration de valence NH à 3480 $cm^{-1}$, et l'on note la bande de valence C—N, forte, à 1340 $cm^{-1}$, elle se confond avec une bande déjà forte appartenant à l'ensemble des composés étudiés. Les vibrations hors du plan du noyau phényle apparaissent à 690 et 725 ou 710 $cm^{-1}$.
Nous énumérerons en partie expérimentale, les fréquences de vibration des autres aza-5 indoles.

## - TABLEAU III -

### - Spectre de vibration des aza-5 indoles entre 700 et 1700 $cm^{-1}$ -



G)- Etude spectrographique RMN des aza-5 indoles.

Nous mentionnons dans le tableau IV les paramètres RMN des protons de quelques aza-5 indoles.
On remarque que les protons en 2 et 3 présentent toujours la même constante de couplage voisine de 3 Hz, tandis que cette constante est de 6 Hz pour les protons en 6 et 7.
Comme nous l'avons dèjà écrit il existe un petit couplage entre les protons 3 et 7, qui n'avait pas encore été signalé dans la littérature. Dans le cas des composés 57 et 79a, qui ne possèdent plus de substituant en position 4 on note un petit couplage voisin de 0,5 Hz entre les protons 4 et 7.

## - TABLEAU IV -

### - Paramètres RMN des protons de quelques aza-5 indoles -

| N° | $\delta CH_3$ | $\delta H_2$ | $J_{2,3}$ | $\delta H_3$ | $J_{3,7}$ | $\delta H_4$ | $J_{4,7}$ | $\delta H_5$ | $\delta H_6$ | $J_{6,7}$ | $\delta H_7$ | Solvant |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 46a | 3,75 | 7,08 | 3 Hz | 6,55 | ——— | ——— | ——— | 10,91 | 7,08 | 7 Hz | 6,54 | DMSO $d_6$ |
| 47a | 3,75 | 7,07 | 3 Hz | 6,55 | 1 Hz | ——— | ——— | ——— | 8,05 | 5,5 Hz | 7,12 | $CDCL_3$ |
| 57 | 3,72 | 7,04 | 3 Hz | 6,55 | 1 Hz | 8,95 | 0,5 Hz | ——— | 8,36 | 6,0 Hz | 7,19 | " " |
| 58 | 3,64 | 6,79 | 3 Hz | 6,61 | 1 Hz | ——— | ——— | ——— | 7,85 | 6,0 Hz | 6,50 | " " |
| 59 | 3,69 | 6,89 | 3 Hz | 6,54 | 1 Hz | ——— | ——— | ——— | 7,95 | 6,0 Hz | 6,71 | " " |
| 61 | 3,72 | 6,94 | 3 Hz | 6,50 | 1 Hz | ——— | ——— | ——— | 7,95 | 6,0 Hz | 6,79 | " " |
| 62 | | 6,88 | 3,5 Hz | 6,29 | ——— | ——— | ——— | ——— | 8,09 | 5,5 Hz | 6,19 | " " |
| 69 | 3,75 | 7,29 | 3 Hz | 6,70 | ——— | ——— | ——— | 12,50 | 7,44 | 7 Hz | 6,98 | DMSO $d_6$ |
| 78a | 3,93 | 8,80 | ——— | ——— | ——— | 9,30 | 0,5 Hz | ——— | 8,28 | 6,0 Hz | 7,72 | " " |
| 78b | 3,86 | 8,74 | ——— | ——— | ——— | ——— | ——— | ——— | 8,17 | 6,0 Hz | 7,63 | " " |
| 79a | 3,83 | 7,69 | ——— | ——— | ——— | 9,44 | 0,5 Hz | ——— | 8,40 | 6,0 Hz | 7,23 | $CDCL_3$ |
| 79b | 3,93 | 8,00 | ——— | ——— | ——— | ——— | ——— | ——— | 8,28 | 6,0 Hz | 7,34 | " " |

## PARTIE EXPERIMENTALE

### Formyl-2 carbéthoxy-3 pyrroles 15

Leur préparation a été décrite antérieurement. (31)

### [(Méthyl-1'carbéthoxy-3'pyrryl)-2']-1 nitro-2 éthanol 42a

Dans un ballon tricol de 500 $cm^3$ refroidi par un bain réfrigérant et muni d'une ampoule à brome, d'un thermomètre plongeant et d'une garde à chlorure de calcium, on introduit une solution formée par 18,1 g (0,1 mole) de méthyl-1 formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole 15c dans 80 $cm^3$ d'éthanol absolu chauffé à 50°. on refroidit au dessous de 5°, l'aldéhyde pyrrolique recristallise,et on ajoute, en une seule fois 6,1g (0,1 mole) de nitrométhane. En maintenant le mélange réactionnel sous agitation et en refroidissant de manière à ne pas dépasser 5°, on ajoute ensuite, goutte à goutte, une solution d'éthoxyde desodium préalablement formée à partir de 2,3 g de sodium et de 40 $cm^3$ d'éthanol absolu. Après la fin de l'addition, on continue l'agitation pendant 15 mn, en maintenant la température entre -5 et 0°(au dessous de -5°, on observe une prise en masse du sel de sodium du dérivé nitré, et l'hétérogénéité du milieu au moment de l'acidification favorise la formation du dérivé nitrovinylique 43a). On neutralise ensuite progressivement par 6 g d'acide acétique dissous dans 18 $cm^3$ d'éthanol froid, verse l'ensemble du mélange réactionnel dans 600 $cm^3$ d'eau glacée, essore le solide formé et le lave à l'eau. Après recristallisation dans l'éthanol, on obtient 22 g(91%) de prismes jaune paille, F= 70°.

Analyse $C_{10}H_{14}N_2O_5 = 242$ Calc % : C 49,58 ; H 5,78 ; N 11,57

Tr % : C 49,65 ; H 5,83 ; N 11,69

Lorsqu'on acidifie le mélange réactionnel en ajoutant de l'acide chlorhydrique aqueux, on forme simultanément de 1 à 5 % du dérivé nitrovinylique 43a.

IR : $\nu$OH = 3250 $cm^{-1}$; $\nu$C=O = 1650 $cm^{-1}$; $\nu$as C—$NO_2$ = 1540 $\nu$s = 1375 $cm^{-1}$.

### [(Benzyl-1' carbéthoxy-3' pyrryl)-2']-1 nitro-2 éthanol 42b

On procède comme dans le cas précédent, avec les mêmes proportions

molaires de réactifs, mais le nitroalcool ne cristallisant pas, il est extrait avec trois fois 200 $cm^3$ de chloroforme, en présence de 500 $cm^3$ d'eau. On évapore le solvant sous préssion réduite, et l'huile ambrée résiduelle est engagée telle quelle dans la suite de la synthèse.

[(Méthyl-1' carbéthoxy-3' dichloro-4',5' pyrryl)-2'] -1 nitro-2 éthanol 42c

On dissout 25 g du composé 15e dans un mélange formé par 100 $cm^3$ d'éther monométhylique de l'éthylène-glycol et 6,1 g de nitrométhane. En maintenant le mélange réactionnel sous agitation, entre 10 et 15°, on ajoute goutte à goutte une solution froide de 4 g de soude dans 10 $cm^3$ d'eau, puis continue l'agitation pendant 15 mn en refroidissant progressivement aux environs de 0°. On acidifie avec 25 $cm^3$ d'acide chlorhydrique 5N, essore le solide formé et le recristallise dans l'éthanol, solvant dans lequel il est peu soluble. On obtient 1 g(3,7%) du composé 43b sous la forme de paillettes jaune orangé, F = 159°

Analyse $C_{10}H_{10}CL_2N_2O_4$ = 293

Calc % C 40,95 ; H 3,41 ; N 9,55 ; CL 24,23
Tr % C 40,76 ; H 3,41 ; N 9,23 ; CL 24,29

On précipite les eaux mères par l'eau, essore le solide formé et le recristallise dans le minimum d'éthanol ou de méthanol, ce qui fournit 22 g(71%) de petits prismes jaune serin. Le nitroalcool 42c fond à 117° par chauffage progressif et à 136-137° par projection.

Analyse $C_{10}H_{12}CL_2N_2O_5$ = 311

Calc % C 38,58 ; H 3,98 ; N 9,00 ; CL 22,82
Tr % C 38,87 ; H 4,07 ; N 8,75 ; CL 23,00

IR : $\nu$OH fine et M à 3420 $cm^{-1}$ ; $\nu$C—O de l'alcool = 1095 $cm^{-1}$ M ; $\nu$C=O = 1685 $cm^{-1}$ ; C—$NO_2$ $\nu$as = 1565 $cm^{-1}$ TF ; $\nu$s = 1385 $cm^{-1}$ TF

Méthyl-1 trans-β nitrovinyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole 43a

On procède comme dans les cas précédents, avec les mêmes quantités de réactifs, mais on effectue l'acidification du mélange réactionnel en le versant goutte à goutte dans 50 $cm^3$ d'acide chlorhydri-

que 5N maintenu sous agitation à 0°. On ajoute 200 $cm^3$ d'eau, essore le solide formé et le reprend par l'éthanol.
On sépare deux composés.

a) 7,5 g(31%) du nitroalcool 42a, F = 70°, qui constitue la partie la plus soluble.

b) 9,8 g(44%) du composé 43a peu soluble dans l'éthanol, que l'on recristallise dans ce solvant en paillettes jaune vif, F = 141,5°

Analyse $C_{10}H_{12}N_2O_4$ = 224

Calc % C 53,57 ; H 5,35 ; N 12,50
Tr % C 52,28 ; H 5,41 ; N 12,72

IR : $\nu$ C=O = 1685 $cm^{-1}$ ; $\nu$ as C—$NO_2$ = 1528 $cm^{-1}$ TF ; $\nu$ s 1300 $cm^{-1}$ TF ; $\delta$ CH hors du plan en configuration trans = 950 $cm^{-1}$ M

RMN : Protons vinyliques de la liaison CH=CH = 8,05 et 8,6 ppm avec une constante decouplage de 14 Hz.

Si la condensation du nitrométhane avec l'aldéhyde pyrrolique est catalysée par la soude en solution aqueuse, le rendement global de la réaction est abaissé à 52%, etl'on récupère de l'aldéhyde de départ inchangé.

Méthyl-1 trans-β nitrovinyl-2 carbéthoxy-3 dichloro-4,5 pyrrole 43b

On procède comme dans le cas précédent, avec les mêmes proportions molaires de réactifs.
On recristallise de l'éthanol en paillettes jaune orangé, pour obtenir 13,5 g(46%) du dérivé nitrovinylique 43b : F = 159°.
Par concentration des eaux mères de recristallisation du composé précédent, on obtient 7,5 g(26%) du nitroalcool 42b qui fond par projection à 136-137°.
En précipitant les dernières eaux mères par l'eau, puis purification du solide formé, on récupère de 5 à 15%, suivant les cas de l'aldéhyde pyrrolique 15e inchangé.

IR : (43b) $\nu$ C=O = 1708 $cm^{-1}$ ; $\nu$ as C—$NO_2$ = 1528 $cm^{-1}$ TF $\nu$ s = 1315 $cm^{-1}$ TF ; $\delta$ CH hors du plan à 975 $cm^{-1}$ F ( configuration trans ).

Acétate du [(méthyl-1' carbéthoxy-3' pyrryl)-2']-1 amino-2 éthanol 44a

Dans un autoclave de 1 l, on introduit successivement 24,4 g (0,1 mole) du nitroalcool 42a, 200 $cm^3$ d'acide acétique et 12 g de nickel de RANEY commercial. On hydrogène àla température ambiante

sous une pression initiale de 30 bars d'hydrogène, jusqu'à pression constante, ce qui nécessite environ 3 h d'agitation.
On élimine le catalyseur, évapore l'acide acétique sous pression réduite, et codistille avec du toluène pour éliminer les traces d'acide acétique. On ajoute à la masse résiduelle visqueuse environ 400 $cm^3$ d'éther éthylique. On essore le solide formé et le sèche, ce qui fournit 24,5 g(90%) du composé attendu, purifié soit par lavages avec de l'acétone bouillante, soit par recristallisation dans le chloroforme, suivie de la reprécipitation des eaux mères par l'éther éthylique,à froid,pour récupérer tout le produit. Il forme des aiguilles incolores, F = 113°.

IR : $\nu$as et $\nu$s $NH_3^+$ : bande large et très forte entre 3100 et 2500 $cm^{-1}$ ; $\delta$as $NH_3^+$ : 1592 $cm^{-1}$ F ; $\delta$s $NH_3^+$ : 1515 $cm^{-1}$ F ; $\nu$OH confondu avec $\nu$as et $\nu$s de $NH_3^+$ ; $\nu$C—O de l'alcool : 1048 $cm^{-1}$ F $\nu$C=O : 1695 $cm^{-1}$ ; $\nu$as C—O de $COO^-$ : 1555 $cm^{-1}$ F ; $\nu$s C—O de $COO^-$ : 1420 $cm^{-1}$ F.

Analyse $C_{12}H_{20}N_2O_5$ = 272

Calc % C 52,94 ; H 7,33 ; N 10,29
Tr % C 52,65 ; H 7,48 ; N 10,42

**Acétate du [(benzyl-1' carbéthoxy-3' pyrryl)-2'] -1 amino-2 éthanol 44b**

Le nitroalcool 42b brut est réduit comme dans le cas précédent. L'acétate 44b ne précipitant pas par addition d'éther éthylique, il est mis en réaction tel quel dans la suite de la synthèse.

**Acétate du [(méthyl-1' carbéthoxy-3' dichloro-4',5' pyrryl)-2']-1 amino-2 éthanol 44c**

On procède comme précédemment, avec les mêmes proportions molaires de réactifs. Le produit cherché se présente sous la forme d'aiguilles incolores, F = 108°, et on l'obtient avec UN rendement de 80%

Analyse $C_{12}H_{18}CL_2N_2O_5$ = 341

Calc % C 42,23 ; H 5,28 ; N 8,21 ; CL 20,82
Tr % C 42,00 ; H 5,28 . N 8,42 ; CL 20,58

IR : Les fréquences mesurées pour les différentes fonctions sont à 5 $cm^{-1}$ près, les mêmes que celles du composé 44a

**Méthyl-1 tétrahydro-4,5,6,7 oxo-4 hydroxy-7 aza-5 indole 45a**

On dissout 27,2 g de l'acétate d'amine 44a dans 250 $cm^3$ d'éthanol, ajoute 40 g de triéthylamine et chauffe au reflux pendant 18 h. On refroidit , essore, concentre au quart du volume, refroidit de nouveau et essore, puis recristallise l'ensemble du solide dans l'éthanol. On obtient ainsi 11,6 g(70%) de petits prismes incolores qui, par chauffage progressif, fondent aux environs de 190°. Toutefois, à cette température, le composé 45a perd une molécule d'eau et se resolidifie, et si l'on poursuit le chauffage, on observe une nouvelle fusion à 218° ( F du composé 46a )

Analyse $C_8H_{10}N_2O_2$ = 166

Calc % C 57,83 ; H 6,02 ; N 16,87

Tr % C 57,53 ; H 6,10 ; N 17,15

IR : $\nu$OH : 3250 $cm^{-1}$; $\nu$C—O : 1218 $cm^{-1}$ ; $\nu$C=O : 1640 $cm^{-1}$ $\nu$NH confondu avec $\nu$OH.

Benzyl-1 tétrahydro-4,5,6,7 oxo-4 hydroxy-7 aza-5 indole 45b

En partant de l'acétate brut 44b, on effectue la cyclisation comme dans le cas précédent en suivant la même technique. On obtient,après recristallisation dans l'éthanol 13,5 g d'aiguilles incolores, F = 214°, soit un rendement de 56% par rapport à l'aldéhyde de départ 15d.

Analyse $C_{14}H_{14}N_2O_2$ = 242

Calc % C 69,42 ; H 5,79 ; N 11, 57

Tr % C 69,52 ; H 6,03 ; N 11, 36

IR : $\nu$OH : 3220 $cm^{-1}$ M ; $\nu$C—O : 1215 $cm^{-1}$ F ; $\nu$C=O : 1645 $cm^{-1}$ F ; $\nu$NH confondu avec $\nu$OH.

Méthyl-1 dichloro-2,3 tétrahydro-4,5,6,7 oxo-4 aza-5 indole 45c

A une solution de 34,1 g de l'acétate d'amine 44c dans 250 $cm^3$ d'éthanol, on ajoute 15 g de triéthylamine et observe une précipitation immédiate. Le solide formé est essoré et recristallisé dans l'éthanol dilué à 50% pour donner 16,5 g(70%) d'aiguilles incolores qui fondent à 218° en donnant aussitôt le composé 46c infusible avant 300°.

Analyse $C_8H_8CL_2N_2O_2$ = 235

Calc % C 40,85 ; H 3,40 ; N 11,91 ; CL 30,21

Tr % C 40,79 ; H 3,36 ; N 11,73 ; CL 29,97

IR : $\nu$OH : 3350 $cm^{-1}$ ; $\nu$C—O : 1130 $cm^{-1}$ ; $\nu$C=O : 1684 $cm^{-1}$ $\nu$NH confondu avec $\nu$OH.

Méthyl-1 dihydro-4,5 oxo-4 aza-5 indole 46a

On place 44,4 g du composé 45a dans un erlenmeyer de 250 $cm^3$, que l'on plonge dans un bain métallique préalablement chauffé à 240-250°, pendant 18 à 20 mn, en récupérant l'eau de déshydratation dans un appareil DEAN-STARK, et laisse refroidir. Le solide formé est recristallisé dans l'éthanol pour donner 36,6 g(92,5%) de prismes incolores, F = 217-218°

Analyse $C_8H_8N_2O$ = 148

Calc % C 64,86 ; H 5,40 ; N 18,91

Tr % C 64,52 ; H 5,51 ; N 18,67

IR : liaisons hydrogènes de 3300 à 2500 $cm^{-1}$ F ; $\nu$NH confondu dans ces liaisons ; $\nu$C—N : 1235 $cm^{-1}$ F ; $\nu$C=O : 1640 $cm^{-1}$ TF;

Benzyl-1 dihydro-4,5 oxo-4 aza-5 indole 46b

Comme dans le cas précédent, on déshydrate le composé 45b en le chauffant pendant 15 mn à 230-240°. Le solide formé est recristallisé dans l'éthanol pour donner des prismes incolores avec un rendement de 92%. F = 206-208° ( ELOY et DERYCKERE indiquent un point de fusion de 202°)(30)

Analyse $C_{14}H_{12}N_2O$ = 224

Calc % C 74,99 ; H 5,35 ; N 12,49

Tr % C 74,79 ; H 5,57 ; N 12,36

IR : Liaisons hydrogènes de 2750 à 3100 $cm^{-1}$ ; $\nu$NH confondu avec ces liaisons ; $\nu$C=O : 1635 $cm^{-1}$ TF.

Méthyl-1 dichloro-2,3 dihydro-4,5 oxo-4 aza-5 indole 46c

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant, on place 80 $cm^3$ de chlorure de thionyle et ajoute, par petites portions, 14,1 g du dérivé chloré 45c; On chauffe au reflux pendant 15 mn, évapore l'excès de chlorure de thionyle au bain marie sous pression réduite

et purifie le solide résiduel par lavages à l'éthanol bouillant. On obtient ainsi 12,5 g(96%) de microcristaux incolores, infusibles en-dessous de 310°, et qui se subliment entre 312 et 320°

Analyse $C_8H_6CL_2N_2O = 217$

Calc % C 44,24 ; H 2,76 ; N 12,90 ; CL 32,72
Tr % C 44,12 ; H 2,74 ; N 12,63 ; CL 32,92

IR : liaisons hydrogènes de 3000 à 2700 $cm^{-1}$ ; $\nu$NH confondu avec ces liaisons ; $\nu$C—N : 1120 $cm^{-1}$ F ; $\nu$C=O : 1660 $cm^{-1}$ TF.

**Méthyl-1 chloro-4 aza-5 indole 47a**

On chauffe au reflux pendant 1 h 15 mn, un mélange formé par 400 $cm^3$ d'oxychlorure de phosphore et 29,6 g du composé 46a, puis élimine complétement l'excès d'oxychlorure au bain marie sous pression réduite. On ajoute au résidu 500 $cm^3$ d'eau glacée, alcalinise progressivement jusqu'à pH 9 par du carbonate desodium puis chauffe l'ensemble jusqu'à l'ébullition, en agitant. On refroidit, essore, sèche et recristallise le solide obtenu dans le mélange benzène-cyclohexane 40/60, ce qui fournit 25,3 g(77%) de gros prismes incolores, F = 91°.

Analyse $C_8H_7CLN_2 = 166,5$

Calc % C 57,66 ; H 4,20 ; N 16,82 ; CL 21,32
Tr % C 57,61 ; H 4,30 ; N 16,87 ; CL 21,36

**Benzyl-1 chloro-4 aza-5 indole 47b**

On chauffe au bain marie à 90° pendant 1 H 30 mn, un mélange formé par 75 $cm^3$ d'oxychlorure de phosphore, et 4,1 g du composé 46b, et traite comme dans le cas précédent. Le produit formé est recristallisé dans le cyclohexane pour donner 2,2 g( 50%) de microcristaux incolores, qui fondent à 64,5-65,5°

Analyse $C_{14}H_{11}N_2CL = 242,5$

Calc % C 69,28 ; H 4,54 ; N 11,54 ; CL 14,64
Tr % C 69,03 ; H 4,59 ; N 11,82 ; CL 14,39

**Méthyl-1 trichloro-2,3,4 aza-5 indole 47c**

On chauffe au reflux pendant 1 h 21,7 g du dérivé dichloré 46c dissous dans 300 $cm^3$ d'oxychlorure de phosphore, et traite comme dans le cas précédent. Le produit formé est recristallisé dans le mélange cyclohexane/

/benzène 50/50 puis dans le cyclohexane pur sur un petit échantillon. On a 21,1 g(90%) de microcristaux crème clair, qui fondent progressivement entre 130 et 179° et instantanément par projection à 180°.

| | Analyse | $C_8H_5CL_3N_2$ = 235,5 |
|---|---|---|
| Calc | % C 40,76 ; | H 2,12 ; CL 45,22 ; N 11,89 |
| Tr | % C 40,92 ; | H 2,14 ; CL 44,94 ; N 11,85 |

Méthyl-1 aza-5 indole 57

On dissout 0,8 g de soude dans le minimum d'eau, ajoute 250 $cm^3$ d'éthanol, 3,33 g du composé 47a, 0,5 g de charbon palladié à 10% et introduit l'ensemble dans un autoclave de 1 l. On agite à la température ambiante pendant 2 h, sous une pression initiale de 30 bars d'hydrogène, évacue l'excès de ce dernier pour revenir à la pression normale, filtre le catalyseur et évapore l'éthanol au bain marie sous pression réduite.
On dissout le résidu huileux dans le chloroforme, filtre pour éliminer le chlorure de sodium, élimine le solvant et distille l'huile résiduelle. On obtient un composé $Eb_{13}$ = 148°, qui se solidifie et recristallise dans le mélange hexane-benzène 90/10 pour donner 1,5 g(57%) de paillettes incolores, F = 77°.

| | Analyse | $C_8H_8N_2$ = 132 |
|---|---|---|
| Calc | % C 72,73 ; | H 6,06 ; N 21,21 |
| Tr | % C 72,87 ; | H 6,07 ; N 21,11 |

Picrate : Recristallise dans l'éthanol en aiguilles jaune serin, F = 225°

| | Analyse | $C_{14}H_{11}N_5O_7$ = 361 |
|---|---|---|
| Calc | % C 46,54 ; | H 3,05 ; N 19,39 |
| Tr | % C 46,74 ; | H 3,13 ; N 19,46 |

Amino-4 aza-5 indoles 58 à 65 ; 70 à 73 ; et 76

On chauffe au reflux pendant le temps indiqué dans le tableau V un mélange formé par 0,01 mole du composé 47a, ou 47b, ou 47c, 0,05 moles de l'amine voulue et 25 $cm^3$ d'éther monométhylique de l'éthylène glycol. On évapore le solvant sous pression réduite reprend le résidu dans environ 25 $cm^3$ d'eau, extrait quatre fois

- TABLEAU V -

| N° | F° | Solvant de recristallisation | Temps de Chauffage en h | Rdt% | Analyses | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Calculé % | | | | Trouvé % | | | |
| | | | | | C | H | N | Cl | C | H | N | Cl |
| 58 | 132 | Cyclohexane- benzène 90/10 | 70 | 62 | 71,64 | 7,46 | 20,90 | | 71,37 | 7,71 | 20,75 | |
| 59 | 72,5 | Hexane | 48 | 58 | 72,56 | 7,91 | 19,53 | | 72,42 | 7,96 | 19,44 | |
| 60 | 72 | Ethanol-eau 50/50 | 84 | 58 | 73,32 | 8,35 | 18,33 | | 73,29 | 8,35 | 18,28 | |
| 61 | 90 | Cyclohexane | 63 | 71 | 66,36 | 6,91 | 19,35 | | 66,33 | 6,93 | 19,55 | |
| 62 | 179 | Cyclohexane-benzène 60/40 | 168 | 34 | 75,95 | 6,33 | 17,72 | | 75,72 | 6,44 | 17,62 | |
| 63 | 163-5 | Benzène | 90 | 77 | 64,59 | 7,74 | 21,52 | | 64,30 | 7,59 | 21,49 | |
| 64* | 102 | Benzène-cyclohexane 80/20 | 168 | 80 | 76,15 | 6,95 | 16,90 | | 76,16 | 6,99 | 17,07 | |
| 65 | 75,5 | Cyclohexane-benzène 90/10 | 168 | 47 | 69,68 | 6,13 | 18,06 | | 69,68 | 6,23 | 18,13 | |
| 70 | 82 | Hexane | 72 | 34 | 53,33 | 4,81 | 15,56 | 26,29 | 53,25 | 4,86 | 15,67 | 25,99 |
| 71 | 117 | Cyclohexane | 48 | 60 | 54,93 | 5,28 | 14,79 | 25,00 | 55,25 | 5,37 | 14,96 | 24,60 |
| 72 | 150 | Cyclohexane | 63 | 70 | 50,35 | 4,54 | 14,69 | 24,83 | 50,19 | 4,30 | 14,45 | 24,63 |
| 73 | 89 | Hexane | 168 | 25 | 58,82 | 4,25 | 13,73 | 23,20 | 58,94 | 4,36 | 13,43 | 23,25 |
| 76 | 152,5 | Benzène | 336 | 35 | 80,48 | 6,11 | 13,41 | | 80,78 | 6,13 | 13,48 | |

avec 25 à 30 $cm^3$ de chloroforme, lave une fois à l'eau, sèche, élimine le chloroforme et recristallise le résidu dans le solvant mentionné jusqu'à pointde fusion constant, dont une fois en présence de charbon animal.
Ces amines se présentent sous la forme de paillettes incolores.

Chlorhydrate du Méthyl-1 hydrazino-4 aza-5 indole 66

On chauffe au reflux pendant 24 h une solution formée par 1,66 g de l'aza-5 indole 47a et 2,5 $cm^3$ d'hydrate d'hydrazine dans 20 $cm^3$ d'éther monométhylique de l'éthylène-glycol. On évapore le solvant et l'excès d'hydrazine au bain-marie sous pression réduite, ajoute 10 à 15 $cm^3$ d'éthanol et essore le solide résiduel. Après recristallisation dans l'éthanol, on obtient 1,1 g(55%) de microcristaux incolores, infusibles en dessous de 300°.

Analyse $C_8H_{11}CLN_4$ = 198,5

Calc % C 48,36 ; H 5,54 ; CL 17,88 ; N 28,21
Tr % C 48,08 ; H 5,49 ; CL 18,07 ; N 28,34

IR : bande très forte de 3300 à 2500 $cm^{-1}$, avec deux maximums poitables à 3300 et 3020 $cm^{-1}$. Déf dans le plan NH : 1665 $cm^{-1}$ TF Déf hors du plan : 860 $cm^{-1}$ M.

Méthyl-1 hydrazino-4 aza-5 indole 67

A 2,9 g du chlorhydrate 66 dissous dans 20 $cm^3$ d'eau, on ajoute goutte à goutte, et à 0° 30 $cm^3$ de soude 0,5 N. On extrait trois fois au chloroforme, évapore sous pression réduite le solvant, et recristallise dans le benzène. On obtient 1,2 g(50%) de cristaux crème qui fondent entre 130 et 134°. L'échantillon analytique a été sublimé sous une pression de 15 mm de Hg.

Analyse $C_8H_{10}N_4$ = 162

Calc % C 59,25 ; H 6,17 ; N 34,58
Tr % C 58,98 ; H 6, 18; N 32,71

Méthyl-1 amino-4 aza-5 indole 68

On chauffe au reflux pendant 1 h 30 mn, un mélange formé de 810 mg du composé précédent 67, 20 $cm^3$ d'éthanol à 95° et 6 g de nickel de RANEY commercial. Après filtration du nickel et évaporation de l'éthanol on obtient un résidu solide que l'on purifie par deux recristallisations dans le benzène en présence de charbon animal.

Après sublimation sous une pression de 15 mm de Hg, on obtient 420 mg(57%) de microcristaux bruns qui fondent à 144-145°.

Analyse $C_8H_9N_3$ = 147

Calc % C 65,30 ; H 6,12 ; N 28,58
Tr % C 64,84 ; H 6,18 ; N 28,50

Méthyl-1 dichloro-2,3 hydrazino-4 aza-5 indole 74

On chauffe au reflux pendant 24 h, une solution formée par 1,65 g du dérivé trichloré 47c, 1,75 $cm^3$ d'hydrate d'hydrazine et 20 $cm^3$ de méthylcellosolve. On évapore le solvant, reprend le résidu par 25 $cm^3$ d'eau, essore et sèche, ce qui fournit 1,4 g(86%) d'un solide que l'on purifie dans l'acétate d'éthyle d'où il précipite par addition de pentane endonnant des microcristaux crème, fondant par projection à 190° avec décomposition.

Analyse $C_8H_8CL_2N_4$ = 231

Calc % C 41,55 ; H 3,46 ; N 24,25 ; CL 30,75
Tr % C 41,55 ; H 3,45 ; N 24,03 ; CL 30,61

IR : bande large et M entre 3450 et 2800 $cm^{-1}$ avec quatre maximums pointables à 3400, 3250, 3160, et 2900 $cm^{-1}$. Déf N—H non visible.

Méthyl-1 dihydro-4,5 thioxo-4 aza-5 indole 69

a) : Par sulfuration du composé 46a au moyen du pentasulfure de phosphore.

On chauffe au reflux, pendant 7 h un mélange formé par 1,48 g du composé 46a , 1,11 g de pentasulfure de phosphore, et 40 $cm^3$ de pyridine. On refroidit, décante la pyridine et lave le résidu visqueux trois fois avec 10 $cm^3$ de pyridine. On évapore cette dernière au bain marie sous pression réduite, et recristallise le résidu dans l'éthanol, ce qui fournit 0,6 g(37%) d'aiguilles jaunes fondant avec décomposition entre 232 et 238° par chauffage progressif et instantanément par projection à 270°.

Analyse $C_8H_8N_2S$ = 164

Calc % C 58,54 ; H 4,88 ; N 17,07 ; S 19,51
Tr % C 58,37 ; H 4,79 ; N 17,06 ; S 19,35

b) : Par substitution nucléophile du dérivé chloré 47a par la thiourée

On dissout 0,83 g du dérivé chloré 47a et 0,76 g de thiourée dans 50 $cm^3$ d'éthanol puis chauffe au reflux pendant 48 h. On concentre au tiers du volume initial, refroidit à 0°, essore le solide formé et le met dans 50 $cm^3$ d'eau. On essore la partie insoluble, et recristallise le solide obtenu dans le minimum d'éthanol, ce qui fournit 100 mg(12%) d'aiguilles jaunes dont le F et le spectre IR sont identiques à ceux du produit formé par la méthode a ).

Les eaux mères aqueuses sont évaporées sous pression réduite, ce qui donne un solide qui recristallise dans l'éthanol en aiguilles incolores ayant un point de fusion constant à 191°, et dont l'analyse centésimale trouvée % C 47,50 ; H 5,17 ; N 20,33 ; S 17,41
47,78 5,19 20,03 17,17

CL 7,60
7,89

ne correspond à aucun composé défini envisagé comme possible, le total des éléments s'élevant à 98% seulement.

Lorsqu'on traite sa solution aqueuse par l'ammoniaque ou le bicarbonate de sodium, il fournit un nouveau composé qui recristallise dans le mélange cyclohexane-benzène 50/50 en donnant des paillettes incolores qui suintent à partir de 208° et fondent complètement aux environs de 220°. Il s'agit du composé 77

Analyse $C_{16}H_{14}N_4S$ = 294

Calc % C 65,30 ; H 4,76 ; N 19,04 ; S 10,88
C 65,10 ; H 4,85 ; N 18,74 ; S 11,17

IR : Le spectre de ce composé présente toutes les bandes caractéristiques des aza-5 indoles substitués en position 4,une étroite similitude avec celui du composé 47a, et on observe une absorption beaucoup plus intense à 700 $cm^{-1}$ due à la superposition de la vibration de valence )C—S.

RMN : ( $CDCL_3$ ) spectre presque identique, aux déplacements chimiques près, à celui du chloro-4 aza-5 indole. Conforme à la structure proposée, compte tenu de l'analyse centésimale.

$H_2$ = 6,85 ppm ; $H_3$ = 6,25 ppm ; $H_6$ = 8,2 ppm ; $H_7$ = 7,07 ppm

$J_{H_2, H_7}$ = 3,5 Hz ; $J_{H_6,H_7}$ = 5,5 Hz.

Méthyl-1 dichloro-2,3 dihydro-4,5 thioxo-4 aza-5 indole 75

On chauffe au reflux, pendant 5 h, un mélange formé par 2,1 g du dérivé trichloré 47c, 0,68 g de thiourée et 60 $cm^3$ d'éthanol. On essore le précipité formé, le purifie par lavages à l'éthanol bouillant et obtient 1,6 g(77%) de microcristaux crème, fondant par chauffage progressif à 268° avec décomposition. Ce composé est insoluble dans les solvants organiques usuels et n'a pas pu être recristallisé.

Analyse $C_8H_6CL_2N_2S = 233$

Calc % C 41,20 ; H 2,57 ; CL 30,47 ; N 12,02 ; S 13,73
Tr % C 41,12 ; H 2,71 ; CL 30,42 ; N 11,88 ; S 13,01

Phényl-2 [(carbéthoxy-3' pyrryl)-2'] méthylidène -5 dihydro-4,5 oxazolone-4 53a

on mélange intimement 33,4 g d'aldéhyde 15a (0,2 moles), 35,83 g d'acide hippurique (0,2 moles), 16,41 g d'acétate de sodium anhydre (0,2 moles). On ajoute ensuite 61,25 g d'anhydride acétique (0,6 moles) et chauffe l'ensemble au bain marie bouillant pendant 45 mn. Après avoir refroidi le mélange réactionnel, on ajoute 500 $cm^3$ d'eau, et essore le solide formé, le lave à l'eau, et le recristallise dans l'acide acétique. On obtient 43,7 g(70%) de paillettes jaunes, F = 200°

Analyse $C_{17}H_{14}N_2O_4 = 310$

CAlc % C 65,81 ; H 4,52 ; N 9,03
Tr % C 66,04 ; H 4,67 ; N 8,83

Phényl-2 [(carbéthoxy-3'dichloro-4',5' pyrryl)-2'] méthylidène -5 dihydro-4,5 oxazolone-4 53b

On procède comme dans le cas précédent avec les mêmes proportions molaires de réactifs. On obtient après recristallisation dans l'acide acétique 47 g(60%) d'aiguilles jaunes cotonneuses. F = 193°

Analyse $C_{17}H_{12}N_2Cl_2O_4 = 379$

Calc % C 53,82 ; H 3,16 ; N 7,38 ; Cl 18,73
Tr % C 54,09 ; H 3,29 ; N 7,45 ; Cl 18,56

Essai d'hydrolyse alcaline de l'azlactone 53a

3,1 g de l'azlactone 53a sont ajoutés à 50 $cm^3$ de potasse 2N. Le mélange est chauffé au reflux pendant 2 h, puis est refroidi et filtré . Le filtrat est acidifié par une solution d'acide chlorhydrique 12N, et le solide formé est essoré, puis lavé à l'eau. On recristallise un échantillon analytique dans le méthylcellosolve. l'analyse trouvée est % C 64,08 ; H 3,42 ; N 10,27

64,30 3,37 10,50

Cette analyse correspond à la formule brute $C_{15}H_{10}N_2O_4$ pour laquelle l'analyse centésimale calculée est

% C 63,83 ; H 3,54 ; N 9,93

Les spectres IR et RMN ne permettent pas de choisir entre les deux formes isomères 55 et 56.

Méthyl-1 nitro-3 aza-5 indole 78a

A 10 $cm^3$ d'acide nitrique fumant (d=1,5) maintenu à 0°, on ajoute sous bonne agitation 1,32 g (0,01 mole) de méthyl-1 aza-5 indole 57 par petites quantités, et en prenant garde que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas 5°. L'addition terminée, on poursuit l'agitation pendant 1 h, puis verse le produit de la réaction dans 100g de glace pilée, et neutralise par une solution saturée de bicarbonate de sodium. On essore le solide formé, et le recristallise deux fois dans l'éthanol. Onobtient ainsi 0,9 g 51% d'aiguilles jaunes qui fondent à 214-216°.

Analyse $C_8H_7N_3O_2$ = 177

Calc % C 54,24 ; H 3,95 ; N 23,73

Tr % C 54,34 ; H 3,87 ; N 23,85

Méthyl-1 nitro-3 chloro-4 aza-5 indole 78b

On procède comme dans le cas précédent, avec les mêmes proportions molaires deréactifs. La réaction terminée on effectue la neutralisation du mélange réactionnel en ajoutant sous agitation et à 0° la solution saturée de bicarbonate de sodium, afin d'éviter l'hydrolyse partielle del'atome de chlore, qui se produit en l'absence de ces précautions. Par recristallisation dans l'éthanol, on obtient 1,8 g(85%) d'aiguilles jaunes. F = 266-268°.

Analyse $C_8H_6CLN_3O_2$ = 211,5

Calc % C 45,36 ; H 2,84 ; CL 16,80 ; N 19,86

Tr % C 45,55 ; H 2,90 ; CL 16,50 ; N 19,93

Méthyl-1 formyl-3 aza-5 indole 79a

1,32 g(0,01 mole) de méthyl-1 aza-5 indole sont dissous dans 1,6 g de diméthylformamide(0,022 moles), onrefroidit cemélange à 0°, et ajoute goutte à goutte 2 $cm^3$ d'oxychlorure de phosphore(0,022 moles) L'ensemble est alors chauffé au bain marie bouillant, puis refroidi à température ambiante. On verse ensuite le mélange réactionnel dans 100 g de glace pilée, neutralise par addition de 100 $cm^3$ de soude N, et chauffe au reflux pendant 5 mn. Le mélange refroidi est extrait quatre fois au chloroforme. Après évaporation du solvant, le résidu est recristallisé dans le benzène pour fournir 250 mg(16%) de fines aiguilles cotonneuses et incolores. F = 109-111°

Analyse $C_9H_8N_2O$ = 160

Calc % C 67,50 ; H 5,00 ; N 17,50

Tr % C 67,46 ; H 5,08 ; N 17,34

Méthyl-1 formyl-3 chloro-4 aza-5 indole 79b

On utilise la même technique et les mêmes proportions molaires de réactifs que précemment. Par recristallisation du produit cherché dans l'éthanol on obtient 1 g(51%) de microcristaux incolores F = 210-211°

Analyse $C_9H_7CLN_2O$ = 194,5

Calc % C 55,51 ; H 3,60 ; CL 18,27 ; N 14,40

Tr % C 55,84 ; H 3,67 ; CL 18,42 ; N 14,39

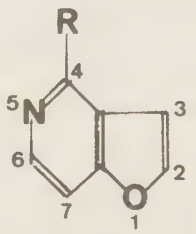
* Dans le tableau V, l'analyse du composé 64 correspond à un complexe formé de deux molécules du dérivé aminé et une molécule de benzène.

# - C H A P I T R E  II -

## -SYNTHESE ET ETUDE DES FURO[3,2-c]PYRIDINES ( 38 ) 17

A)- Nomenclature.

La nomenclature employée est, comme pour les aza-5 indoles, celle des Chemical Abstracts.



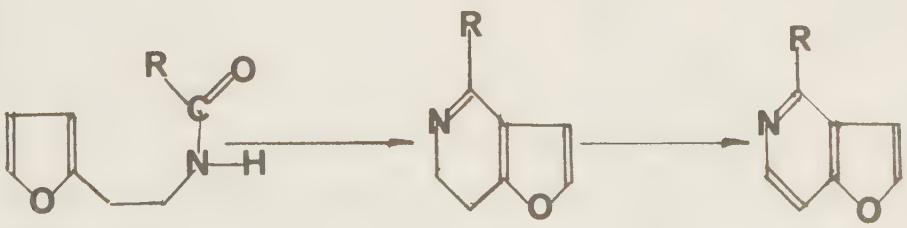

17

L'oxygène furannique porte le numéro 1, et l'azote pyridinique le numéro 5.

B)- Exposé des travaux antérieurs;

On retrouve dans la littérature relative à la préparation des furo[3,2-c]pyridines certaines méthodes de synthèse déjà employées pour obtenir les aza-5 indoles.

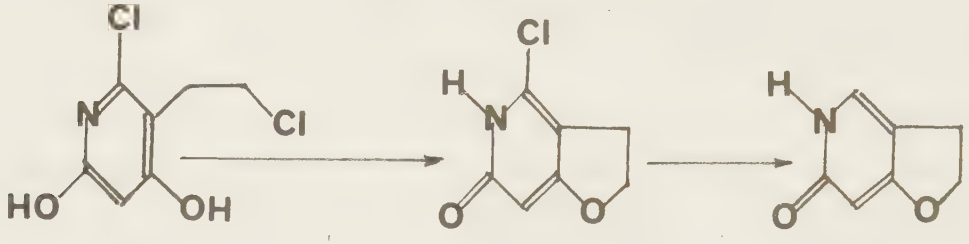
- Ainsi la réaction de BISHLER et NAPIERALSKI appliquée aux dérivés furanniques 80, a permis de préparer les furo[3,2-c]pyridines 17 (41 à 44), mais comme pour les aza-5 indoles décrits jusqu'à présent, les substituants en position 4 ne peuvent pas être fonctionnels. Ce sont toujours des groupements alcoyles, aralcoyles, ou aryls.




80 17

-YAKHONTOV et COLL ont préparé comme nous l'avons déjà mentionné l'aza-5 indole 26 par cyclisation en présence d'ammoniaque de la trichloropyridine 35.

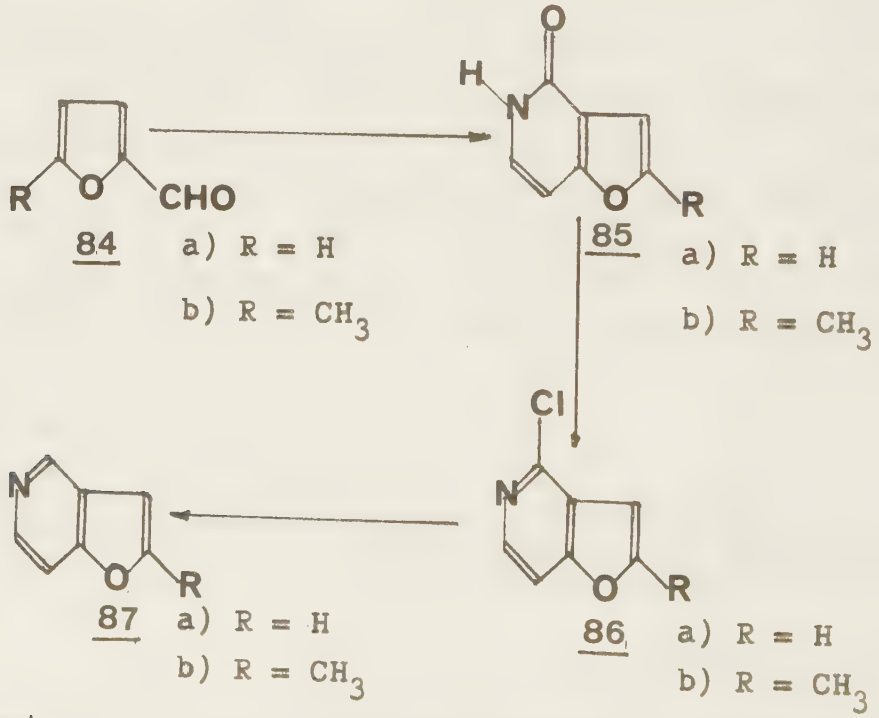
D'une façon analogue, en partant de la chloro-2 β chloroéthyl-3 dihydroxy-4,6 pyridine 81, ces auteurs ont obtenu en 1968 la dihydrochlorofuropyridine 82, qu'ils ont réduite en dihydrofuropyridone 83, mais ils n'ont pas tenté de chlorer ce composé, ce qui leur aurait permis, théoriquement, d'accèder aux dihydrofuropyridines fonctionnelles en position 6, et peut être, aux composés entièrement aromatiques correspondants.




81 82 83

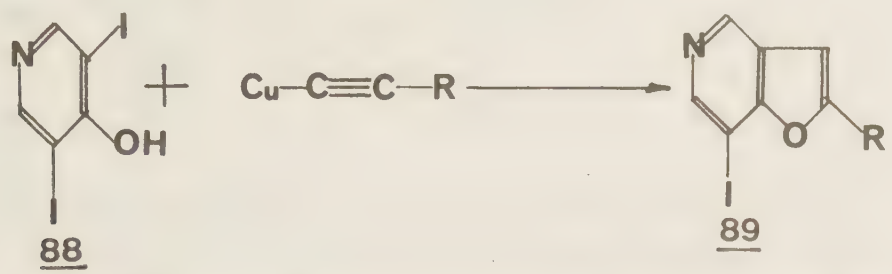
ELOY et DERYCKERE ont appliqué leur méthode générale de synthèse des pyridones-2 condensées, à la préparation des furo [3,2-c] pyridines. (30)

En partant des formyl-2 furannes 84, ils ont abouti aux furopyridones 85, qu'ils ont chlorés en dérivés 86, puis réduits pour former les furopyridines 87. (48)




Jusqu' à présent ces auteurs n'ont pas essayé de substituer l'atome de chlore des furopyridines 86.

- Une autre méthode originale permettant d'accéder aux furo [3,2-c] pyridines, consiste à condenser l'hydroxy-4 diiodo-3,5 pyridine 88, avec les acétylures cuivreux. (49 et 50)




88 89

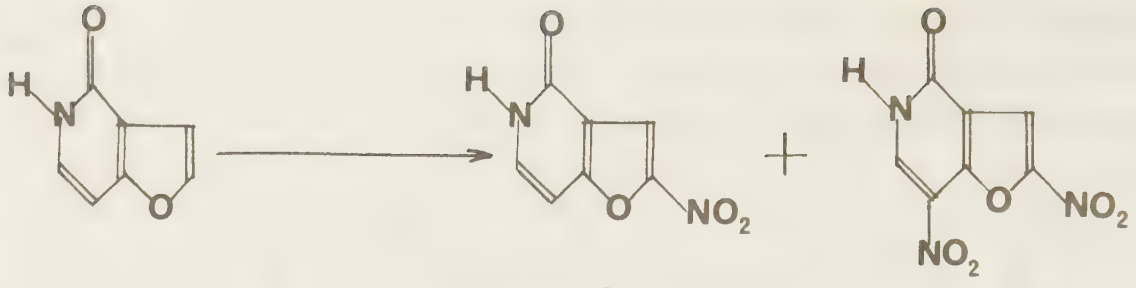
Mais là encore, aucune substitution nucléophile de l'atome d'halogène des composés 89 n'a été tentée.
On peut donc constater que parmi les méthodes de synthèses décrites, seule celle d'ELOY et DERYCKERE permet de préparer des furo [3,2-c] pyridines fonctionnelles en position 4, mais comme dans le cas des aza-5 indoles, les travaux de ces auteurs n'étaient pas encore publiés lorsque nous avons commencé les nôtres, et leur publication est intervenue alors que la nôtre était déjà sous presse. (38)

C)- Synthèse des oxo-4 dihydro-4,5 furo [3,2-c] pyridines

Cette synthèse est calquée sur celle des aza-5 indoles.
En suivant le même shéma réactionnel, on transforme les aldéhydes esters 90 en furopyridones 94 ( Tableau VI )
Les conditions expérimentales sont presques identiques à l'exception de l'hydrogénation du dérivé 91b. Celle-ci s'effectue dans le méthanol, et l'aminoalcool formé intermédiairement se cyclise au cours de la réaction pour donner la tétrahydrofuropyridine 93b; Ce dernier composé et son homologue 93a sont déshydratés par l'acide sulfurique pur en donnant respectivement les furopyridones 94a et 94b, L'action de la chaleur seule n'étant pas suffisante pour provoquer cette déshydratation.
La synthèse du composé 94b qui comporte une fonction carbométhoxy sur le sommet 3 du noyau furanne illustre l'intérêt de notre méthode de synthèse, car à notre connaisance une telle substance n'est accèsible par aucune autre méthode connue.

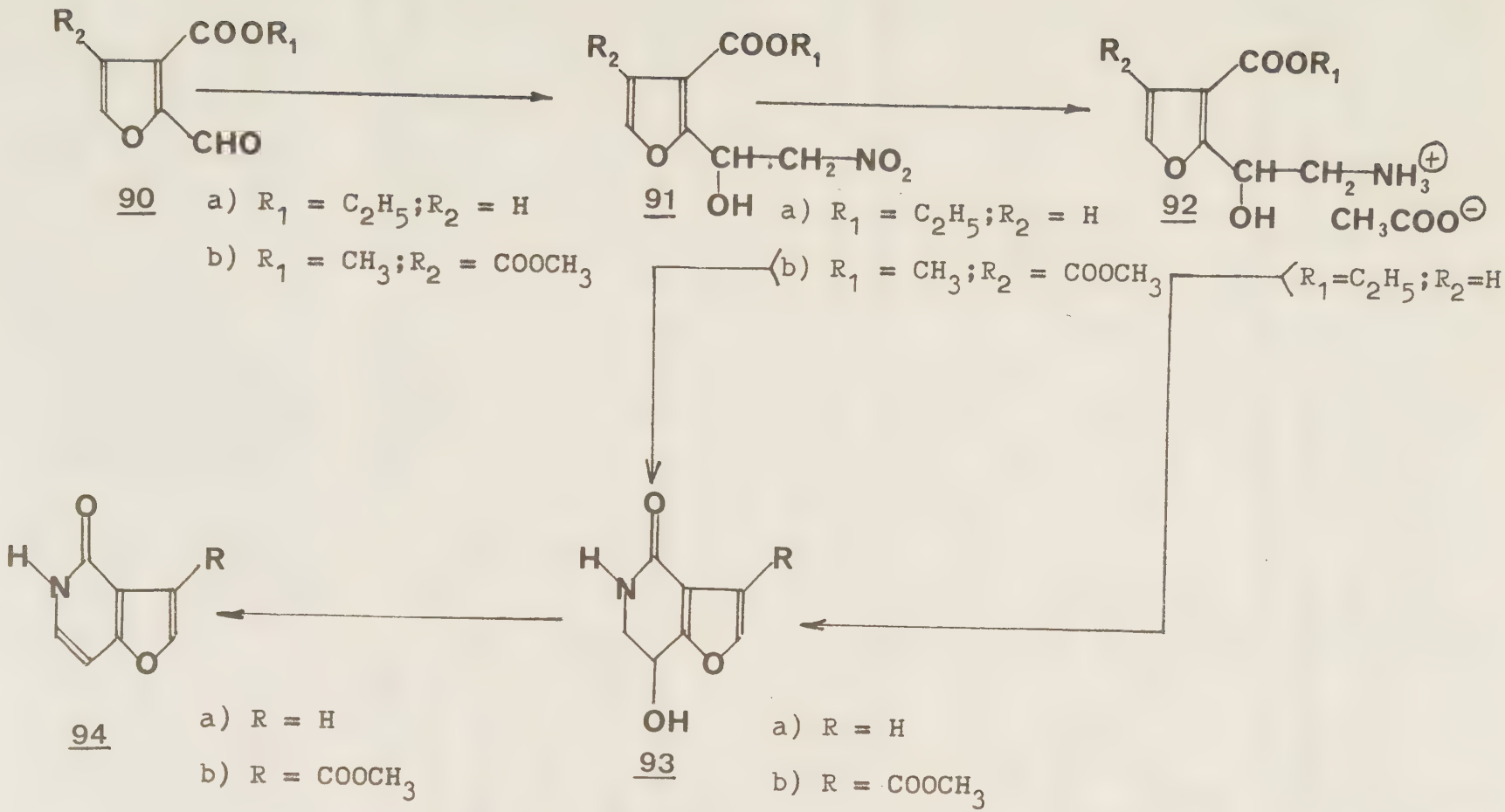
D)- Etude de la nitration de la furopyridone 94a

La furopyridone 94a, a été nitrée par le nitrate de potassium dissous dans l'acide sulfurique à 98%.



94a 95 23

Le produit obtenu s'est révélé être un mélange de deux substances provenant d'une mononitration et d'une dinitration.
Si l'on peut par recristallisation, isoler le composé dinitré 23 à l'état pur, le composé mononitré 95, reste toujours souillé, quelque soient les techniques de purification employées, de petites quantités du dérivé dinitré 23, qui varient entre 10 et 15%, si l'on s'en réfère au spectre de RMN et à l'analyse centésimale.
La structure des dérivés nitrés 95 et 23, a été établie par l'examen de leur spectre de RMN.
Dans le cas du composé mononitré 95 on retrouve les signaux qui correspondent aux hydrogènes en positions 6 et 7, qui présentent une constante de couplage de 7 Hz (Tableau IV), caractéristique des protons portés par le cycle pyridine.
La nitration ne peut donc commencer que sur les sommets 2 ou 3 de l'hétérocycle furannique. Cette ambiguité est levée par l'existence d'un couplage entre les hydrogènes 3 et 7, couplage qui a été déjà évoqué au chapitre précédent, et qui disparait du spectre du composé dinitré 23. La seconde nitration a donc lieu en position 7 sur le cycle pyridine.
Une étude bibliographique a montré que l'hydroxy-2 pyridine se nitre en positions 3et 5 (51), tandis que l'oxo-4 dihydro-4,5 thièno [3,2-c] pyridine se nitre uniquement sur son sommet 7 (52);

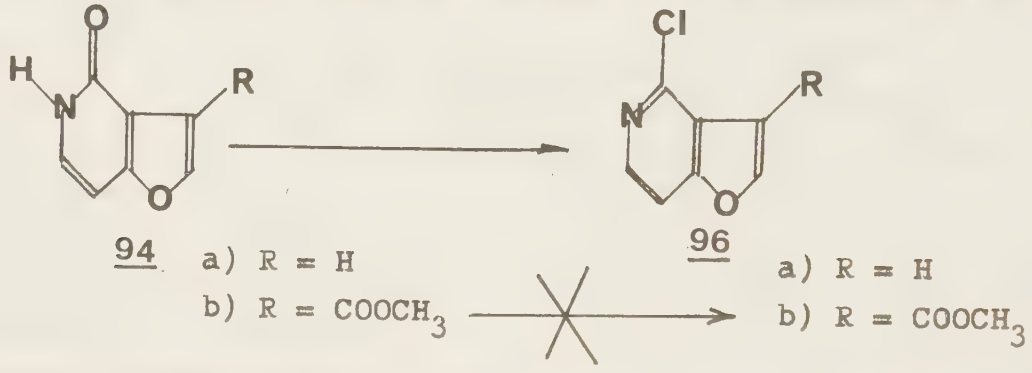

R2
COOR1
O
CHO
90
a) R1 = C2H5;R2 = H
b) R1 = CH3;R2 = COOCH3
CH-CH2-NO2
OH
91
a) R1 = C2H5;R2 = H
b) R1 = CH3;R2 = COOCH3
CH-CH2-NH3⊕
CH3COO⊖
92
R1=C2H5;R2=H
H
N
R
OH
93
a) R = H
b) R = COOCH3
94
a) R = H
b) R = COOCH3

- TABLEAU VI -

Nos résultats sont donc en accord avec ceux de la littérature, et montrent une fois de plus la facilité avec laquelle s'effectue la nitration de certaines pyridones.

E)- Etude de la chloration des furopyridones 94a, 94b, et 23

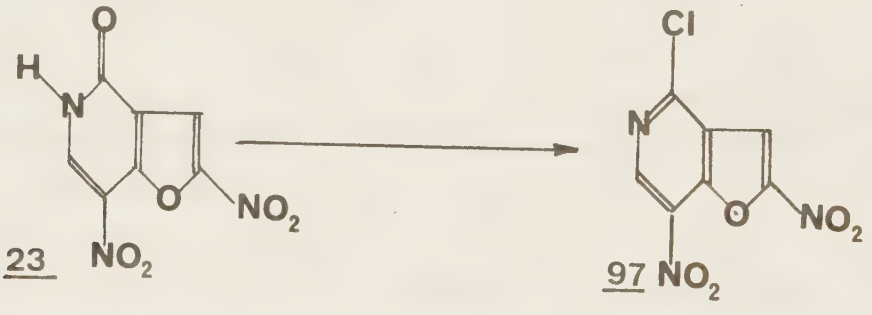
Si la furopyridone 94a réagit aisément avec l'oxychlorure de phosphore pour donner le dérivé chloré 96a, la furopyridone 94b, traitée avec ce même réactif, ne fournit pas la carbométhoxychlorofuropyridine attendue 96b, même après des temps de chauffage prolongés;




94 a) R = H
b) R = $COOCH_3$

96 a) R = H
b) R = $COOCH_3$

En revanche, la dinitrofuropyridinone 23 conduit normalement au composé 97, mais cette transformation nécessite 24 h de chauffage dans l'oxychlorure de phosphore au reflux.

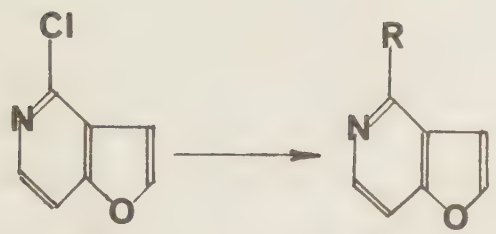



23 97

Nous verrons dans le chapitre consacré à l'étude de la cinétique des substitutions nucléophiles, combien la présence des groupements nitro rend plus réactifs les hétérocycles sur lesquels ils sont greffés.

F)- Etude de la substitution nucléophile des furo [3,2-c] pyridines

L'atome de chlore de la furopyridine 96a a été substitué par des amines fortement nucléophiles telles que la pyrrolidine, la pipéridine, la morpholine, la benzylamine, et l'hydrazine.
La réaction s'effectue dans le méthylcellosolve au reflux, et conduit aux aminofuropyridines attendues ( 98 à 105 ). ( Tableau VII )

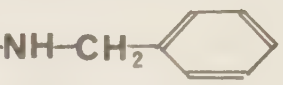


96a

98 = R =

99 = R =

100 = R =

101 = R = 

102 = R = $-NH-NH_2$

103 = R = $-NH_2$

104 = R = $-SH$

105 = R = $-H$

- TABLEAU VII -

L'hydrazino-4 furo [3,2-c] pyridine 102, a été hydrogénée en présence de nickel de RANEY, en amine correspondante 103, que nous n'avons pas réussi à obtenir dans différentes conditions, par l'action directe de l'ammoniaque sur le dérivé chloré 96a.
La thiourée réagit sur le composé 96a pour donner la thioxo-4 dihydro-4,5 furo [3,2-c] pyridine 104, qui existe uniquement sous cette forme, à l'exclusion de la forme thiolactime isomère, ainsi que l'a montré l'étude des spectres IR et RMN.
Enfin l'hydrogènation catalytique de la chlorofuropyridine 96a conduit à la furo [3,2-c] pyridine fondamentale 105

G)- Etude spectrographique RMN des furo [3,2-c] pyridines

Nous mentionnons dans le tableau VIII les paramètres RMN des protons de quelques furo [3,2-c] pyridines.
Les protons en 2 et 3 présentent toujours la même constante de couplage, voisine de 2 Hz, tandis que pour les protons en 6 et 7 cette constante de couplage varie entre 6 et 7,5 Hz. Comme dans le cas des aza-5 indoles, on retrouve la constante de couplage $J_5$ entre les protons 3 et 7.

## - TABLEAU VIII -

### - Paramètres RMN des protons de quelques furo[3,2-c]pyridines -

| N° | $\delta H_2$ | $J_{2,3}$ | $\delta H_3$ | $J_{3,7}$ | $\delta H_4$ | $J_{4,7}$ | $\delta H_5$ | $\delta H_6$ | $J_{6,7}$ | $\delta H_7$ | Solvant |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 94a | 7,86 | 2 Hz | 6,93 | 0,9 Hz | ——— | ——— | 11,38 | 7,31 | 7 Hz | 6,64 | DMSO $d_6$ |
| 94b | 8,66 | ——— | ——— | ——— | ——— | ——— | 15,21 | 7,96 | 7,5 Hz | 7,12 | " " |
| 95 | ——— | ——— | 8,15 | 0,9 Hz | ——— | ——— | 11,98 | 7,75 | 7,5 Hz | 6,83 | " " |
| 96 | ——— | ——— | 8,33 | ——— | ——— | ——— | 13,05 | 8,96 | ——— | ——— | " " |
| 106 | 8,05 | 2 Hz | 7,08 | 0,9 Hz | ——— | ——— | 13,25 | 7,65 | 7 Hz | 7,20 | " " |
| 98a | 7,63 | 2 Hz | 6,82 | 0,9 Hz | ——— | ——— | ——— | 8,19 | 6 Hz | 7,29 | $CCl_4$ |
| 99 | ——— | ——— | 8,62 | ——— | ——— | ——— | ——— | 9,39 | ——— | ——— | DMSO $d_6$ |
| 100 | 7,45 | 2 Hz | 6,87 | 0,9 Hz | ——— | ——— | ——— | 8,01 | 6 Hz | 6,75 | $CDCl_3$ |
| 105 | 7,55 | 2 Hz | 6,69 | 0,9 Hz | ——— | ——— | ——— | 7,96 | 6 Hz | 6,90 | " " |
| 107 | 7,63 | 2,5 Hz | 6,79 | 0,9 Hz | 8,89 | 0,5 Hz | ——— | 8,45 | 6 Hz | 7,36 | $CCl_4$ |

## PARTIE EXPERIMENTALE

### Formyl-2 carbéthoxy-3 furanne 90a

Sa préparation a dèjà été décrite antérieurement (31).
Elle consiste à condenser un ester ou un éther $\alpha$ , $\beta$-dihalogénés avec le diéthoxy-4,4 oxo-3 butanoate d'éthyle, en présence d'ammoniaque. En plus du furanne attendu, on obtient toujours une certaine proportion de formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole, qui varie suivant la nature du dérivé halogéné mis en oeuvre. Vu le faible rendement en furanne (27%) habituellement enregistré au cours de ce type de réaction, nous avons tenté de remplacer les esters ou éthers éthyliques $\alpha$ , $\beta$-dihalogénés par le chloracétaldéhyde, en cherchant les conditions susceptibles de conduire uniquement aux furannes.
Les meilleurs rendements ont été obtenu en adoptant la technique suivante.
On mélange 0,5 moles de diéthoxy-4,4 oxo-3 butanoate d'éthyle(109 g) avec 0,5 moles de la solution aqueuse de chloracétaldéhyde à 47% (83,5 g de la solution), et ajoute 250 $cm^3$ d'eau. En maintenant la température entre 20 et 25°, au besoin par addition de glace, on ajoute en deux mn au maximum, sous violente agitation, 30 g de soude(0,75 moles) en solution dans 250 $cm^3$ d'eau glacée.
L'ensemble est encore agité pendant 30 mn puis le mélange réactionnel est extrait au chloroforme. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on refroidit l'huile résiduelle à 0°, la dissout dans un mélange constitué par 250 $cm^3$ d'acide chlorhydrique 12N, 250 g de glace et 100 $cm^3$ de dioxanne, et agite pendant 30 mn à 1 h en maintenant le tout entre 0 et 10°. On extrait au chloroforme avec trois fois 100 $cm^3$ de ce solvant, sèche sur sulfate de sodium, évapore le chloroforme et distille le résidu en recueillant uniquement la fraction : $Eb_{15}$ = 130-132°. Cette dernière recristallise dans l'hexane à froid pour donner 42 g(50%) de microcristaux incolores, F = 46°, identiques à ceux déjà décrits (31) , mais avec un rendement nettement supérieur. De plus, en adoptant cette nouvelle technique de préparation on ne forme plus de pyrrole, ce qui explique en partie l'amélioration des rendements.

### Formyl-2 dicarbométhoxy-3,4 furanne 90b

Ce produit a été préparé dans les conditions décrites en 1967 par

MAVOUNGOU-GOMES (54).

[(Carbéthoxy-3' furyl)-2'] -1 nitro-2 éthanol 91a

En agitant le mélange à l'abri de l'humidité, on dissout 134,4 g de formyl-2 carbéthoxy-3 furanne 90a dans 520 $cm^3$ d'éthanol absolu, refroidit à 0° et ajoute 48,8 g de nitrométhane fraîchement rectifié. La température étant maintenue entre 0 et 5°, on coule goutte à goutte une solution formée à partir de 320 $cm^3$ d'éthanol absolu et 18,4 g de sodium, laisse encore 15 mn sous agitation après la fin de l'addition, puis neutralise par 48 g d'acide acétique dissous dans trois fois son volume d'éthanol absolu. L'ensemble est versé dans 4 l d'eau, extrait à trois reprises par 1 l de chloroforme à chaque fois, et les fractions organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium. L'évaporation du solvant sous pression réduite fournit 187 g d'un résidu huileux, constitué par le nitroalcool 91a que nous n'avons pas réussi à faire cristalliser et a donc été engagé tel quel dans la suite de la synthèse.

[(Dicarbométhoxy-3',4' furyl)-2'] -1 nitro-2 éthanol 91b

On procède comme dans le cas précédent avec les mêmes proportions molaires de réactifs. Là encore, le nitroalcool obtenu n'a ~~pas~~ pu être purifié.

Acétate du [(carbéthoxy-3' furyl)-2'] -1 amino-2 éthanol 92

Dans un autoclave de 1 l, on introduit le nitroalcool brut 91a, dissous dans 300 $cm^3$ d'acide acétique et 40 g de nickel de RANEY commercial, puis hydrogène à la température ambiante, en rechar-

geant l'autoclave à 30 bars d'hydrogène jusqu'à cessation de l'absorption de ce dernier. Après élimination du catalyseur et évaporation du solvant, il reste un résidu visqueux de l'acétate 92. Un échantilon de 1 g a été cristallisé et recristallisé dans l'éther éthylique pour donner des paillettes incolores, F = 91-95°.

Analyse $C_{11}H_{17}NO_6$ = 259

Calc % C 50,94 ; H 6,56 ; N 5,40

Tr % C 50,71 ; H 6,69 ; N 5,30

IR : $\nu$ as et $\nu$s $NH_3^+$: bande large et forte entre 3400 et 2400 $cm^{-1}$ F; $\delta$as $NH_3^+$: 1575 $cm^{-1}$ F; $\delta$ s $NH_3^+$: 1525 $cm^{-1}$ F; $\beta$ OH confondu avec $\delta$as et $\delta$s de $NH_3^+$; $\nu$C—O de l'alcool: 1057 $cm^{-1}$ F; $\nu$ C=O: 1730 $cm^{-1}$ F; $\nu$C—O as de $COO^-$: 1555 $cm^{-1}$ F; $\nu$C—O s de $COO^-$: 1420 $cm^{-1}$ F.

Tétrahydro-4,5,6,7 oxo-4 hydroxy-7 furo[3,2-c]pyridine 93a

L'acétate brut 92 dissous dans 1 l d'éthanol, est chauffé au reflux pendant 20 h, en présence de 500 g de triéthylamine. Après refroidissement et essorage du produit cristallisé, les eaux mères sont concentrées pour fournir une nouvelle quantité d'un solide incolore. Au total, il se forme ainsi 98 g(soit 80% par rapport au composé 90a mis en oeuvre), de la tétrahydro-4,5,6,7 oxo-4 hydroxy-7 furo[3,2-c]pyridine 93a qui recristallise dans l'éthanol en microcristaux incolores, F = 193-194°.

Analyse $C_7H_7NO_3$ = 153

Calc % C 54,90 ; H 4,57 ; N 9,15

Tr % C 54,98 ; H 4,71 ; N 8,90

IR : $\nu$OH : 3380 $cm^{-1}$ F ; $\nu$C—O : 1148 $cm^{-1}$ F ; $\nu$C=O : 1690 $cm^{-1}$ TF ; $\nu$NH confondu avec $\nu$OH.

Carbométhoxy-3 tétrahydro-4,5,6,7 oxo-4 hydroxy-7 furo[3,2-c]pyridine 93b

Dans un autoclave de 1 l, on introduit 54,6 g du nitroalcool brut 91b dissous dans 300 $cm^3$ de méthanol, et 10 g de nickel de RANEY commercial, puis hydrogène à la température ambiante en maintenant la pression d'hydrogène à 30 bars jusqu'à cessation de l'absorption de ce dernier. On filtre le mélange réactionnel et lave le catalyseur à l'eau bouillante. Après évaporation des solvants le solide résiduel est recristallisé dans l'éthanol. On obtient 20,6 g(49%) de microcristaux incolores, F = 168-170,5°.

Analyse $C_9H_9NO_5$ = 211

Calc % C 51,19 ; H 4,30 ; N 6,63

Tr % C 51,48 ; H 4,24 ; N 6,65

Oxo-4 dihydro-4,5 furo[3,2-c]pyridine 94a

45,7 g du composé précédent sont déshydratés en les dissolvant à la température ambiante dans 450 $cm^3$ d'acide sulfurique à 98%. Après 3 h d'abandon sous agitation, le mélange est versé sur 1,5 kg de glace pilée et le solide qui cristallise progressivement est essoré pour fournir 39,7 g(97%) du composé 94a. Après sublimation d'un échantillon sous 20 mm de pression, il se présente sous forme de microcristaux incolores, F = 199-200° ; ELOY et DERYCKERE indiquent F = 202-204°.(30)

Analyse $C_7H_5NO_2$ = 135

Calc % C 62,20 ; H 3,71 ; N 10,37

Tr % C 62,40 ; H 3,73 ; N 10,53

Carbométhoxy-3 oxo-4 dihydro-4,5 furo[3,2-c]pyridine 94b

48,2 g du, composé 93b sont introduits dans un erlenmeyer de 250 $cm^3$ placé dans un bain métallique préalablement chauffé. Lorsque la température de ce bain atteint 230°, on ajoute en une

seule fois 3 g de sulfate acide de potassium. On observe un vif dégagement de vapeur d'eau, que l'on prend soin de recueillir au moyen d'un appareil de DEAN-STARK, afin d'éviter des pertes de produit par sublimation. Après refroidissement, le solide formé est purifié par digestion dans l'éthanol, dans lequel il est peu soluble, on obtient ainsi 39 g(89%) du produit attendu. Un échantillon analytique est recristallisé dans ce même solvant pour fournir des microcristaux incolores, F = 245-248°.

Analyse $C_9H_7NO_4$ = 193

Calc % C 55,96 ; H 3,65 ; N 7,25

Tr % C 56,12 ; H 3,72 ; N 7,09

Nitro-2 oxo-4 dihydro-4,5 furo[3,2-c]pyridine 95 et

Dinitro-2,7 oxo-4 dihydro-4,5 furo[3,2-c]pyridine 23

4 g de nitrate de potassium(0,04 moles) finement pulvérisé sont dissous dans 20 $cm^3$ d'acide sulfurique à 98%. En maintenant ce mélange sous agitation, on ajoute en plusieurs fois 2,7 g(0,02 moles) du composé 94a. Après 10 mn à la température ambiante, l'ensemble est chauffé pendant 3 h au bain marie à 90°, puis refroidi à 0-5°. En versant le mélange réactionnel dans 300 g de glace pilée, il se forme un précipité qui est essoré et recristallisé dans l'éthanol puis l'acide acétique pour donner 1,3 g(29%) du composé dinitré 23 sous forme de paillettes jaunes, F = 319-320°.

Analyse $C_7H_3N_3O_6$ = 225

Calc % C 37,27 ; H 1,33 ; N 18,69

Tr % C 37,53 ; H 1,40 ; N 18,55

IR : $\nu$ C=O : 1715 $cm^{-1}$ TF ; $\nu$as C—$NO_2$ : 1590 et 1560 $cm^{-1}$ F $\nu$s C—$NO_2$ : 1365 $cm^{-1}$ et 1340 $cm^{-1}$ TF.

La concentration des eaux mères de recristallisation dans l'acide acétique et l'éthanol du précédent composé fournit 0,2 g d'un second solide jaune qui recristallise dans l'éthanol en donnant des aiguilles jaunes, F = 285-290°. Il s'agit du dérivé mononitré 95 qui,d'après le spectre de RMN et l'analyse centésimale, contient encore environ 15% de son congénère 23.

Des essais de recristallisation dans l'acide acétique, la méthyl-

éthylcétone et l'éthanol n'ont pas permis de purifier ce produit.
Son analyse centésimale : Tr % C 45,54 ; H 2,35 ; N 16,16
45,38 ; H 2,38 ; N 16,06
s'écarte de celle calculée théoriquement pour le composé mononitré 95. $C_7H_4N_2O_4$ = 180,Calc % C 46,65 ; H 2,22 ; N 15,57
Elle correspond au mélange 95/23 = 90/10 (calculé pour ce mélange : C 45,53 ; H 2,12 ; N 15,93) et le spectre de RMN permet de distinguer très nettement les différents signaux correspondant aux deux composés 95 et 23, cependant que l'intégration montre que la proportion du mélange 95/23 est de 85/15.
La nitration ci-dessus a également été effectuée à la température ambiante pendant 2 h, avec des quantités stoechiométriques des réactifs. En partant de 2 g de nitrate de potassium, 10 $cm^3$ d'acide sulfurique et 2,7 g du composé 94a nous avons isolé 0,2 g( 4%) du dérivé dinitré 23 pur, et après neutralisation des eaux mères acide par le carbonate de potassium 0,9 g(25%) du mélange 95/23 90-85/10-15.
Enfin nous avons retrouvé un mélange comparable en essayant de nitrer le composé 94a par l'acide nitrique pur d = 1,5 au dessous de 0°.

Chloro-4 furo[3,2-c]pyridine 96a

Le mélange formé par 14,7 g du composé 94a et 250 $cm^3$ d'oxychlorure de phosphore fraichement rectifié est chauffé au reflux pendant 1 h ½ au bain marie à 90°. Après évaporation de l'oxychlorure en excès au bain marie sous pression réduite, le résidu est dissous dans le minimum d'eau froide puis neutralisé par du carbonate de potassium. Le solide formé est essoré, séché et recristallisé dans le minimum d'hexane à -10,-15° pour donner 8,4 g(50%) d'aiguilles incolores, F = 42,5-43°. Litt : F = 41° (48)

Analyse $C_7H_4CLNO$ = 153,5

Calc % C 54,70 ; H 2,60 ; CL 23,14 ; N 9,13
Tr % C 54,84 ; H 2,67 ; CL 23,01 ; N 9,25

Chloro-4 dinitro-2,7 furo[3,2-c]pyridine 97

On chauffe au reflux pendant 24 h un mélange formé par 61 g du composé dinitré 23, 500 $cm^3$ d'oxychlorure de phosphore fraichement rectifié et 5 $cm^3$ de pyridine. Après évaporation de l'oxychlorure

de phosphore en excès au bain marie sous pression réduite, le résidu solide est additionné de 700 $cm^3$ de chloroforme et 700 $cm^3$ d'eau glacée. On agite ce mélange pendant 3 h en maintenant la température à 0°. Le produit insoluble est essoré, séché puis recristallisé dans le benzène. La phase chloroformique est évaporée, et le résidu est recristallisé dans ce même solvant en présence de charbon animal. Au total on obtient 56,5 g(86%) de microcristaux jaune$ pâle$, F = 167-168°.

| Analyse | $C_7H_2CLN_3O_5$ = 243,5 |
|---|---|
| Calc | % C 34,50 ; H 0,82 ; CL 14,58 ; N 17,25 |
| Tr | % C 34,67 ; H 0,94 ; CL 14,44 ; N 17,12 |

Amino-4 furo[3,2-c]pyridine 98 à 101

On dissout 0,76 g(0,005 moles) de la chlorofuropyridine 96a dans 10 $cm^3$ d'éther monométhylique de l'éthylène glycol, ajoute 0,025 moles de l'amine voulue, chauffe au reflux pendant 48 h dans le cas des amines 98 à 100 et 168 h dans le cas de l'amine 101, puis évapore le solvant au bain marie sous pression réduite. Le résidu additionné de 20 $cm^3$ d'eau, est extrait au chloroforme. Après séchage sur sulfate de sodium, ce dernier est distillé au bain marie sous pression réduite. On obtient ainsi l'amine cherchée sous forme d'huile résiduelle.

Pyrrolidino-4 furo[3,2-c]pyridine 98

Cristallise progressivement dans l'hexane. Après deux recristallisations dans ce même solvant en présence de charbon animal, on obtient 0,60 g(64%) de paillettes incolores, F = 83-84°.

| Analyse | $C_{11}H_{12}N_2O$ = 188 |
|---|---|
| Calc | % C 70,21 ; H 6,38 ; N 14,89 |
| Tr | % C 69,92 ; H 6,64 ; N 14,72 |

Picrate de la pipéridino-4 furo[3,2-c]pyridine 99

Nous n'avons pas réussi à cristalliser le composé 99 lui même, il a donc été purifié sous forme de picrate, qui recristallise dans l'éthanol en aiguilles jaunes, F = 146-148°. Le rendement par rapport au dérivé chloré 96a mis en oeuvre est de 47%.

Analyse $C_{18}H_{17}N_5O_8$ = 431

Calc % C 50,12 ; H 3,94 ; N 16,23
Tr % C 50,14 ; H 4,19 ; N 16,22

Picrate de la morpholino-4 furo[3,2-c]pyridine 100

Préparé à partir de l'amine 100 que nous n'avons pas réussi à faire cristalliser, ce picrate recristallise dans l'éthanol en fines aiguilles jaunes, F = 145-147°(Rdt = 56%).

Analyse $C_{17}H_{18}N_5O_9$ = 433

Calc % C 47,11 ; H 3,46 ; N 17,17
Tr % C 46,89 ; H 3,55 ; N 16,04

Picrate de la benzylamino-4 furo[3,2-c]pyridine 101

Obtenu dans les mêmes conditions que le composé précédent, il recristallise dans l'éthanol en aiguilles jaunes, F = 199-201° (Rdt = 44%).

Analyse $C_{20}H_{15}N_5O_8$ = 453

Calc % C 52,95 ; H 3,32 ; N 15,47
Tr % C 53,09 ; H 3,32 ; N 15,71

Hydrazino-4 furo[3,2-c]pyridine 102

Le mélange préparé à partir de 10 $cm^3$ d'éther monométhylique de l'éthylène glycol, 1,25 g d'hydrate d'hydrazine et 0,76 g de la chlorofuropyridine 96a est chauffé au reflux pendant 24 h puis évaporé au bain marie sous pression réduite. Le résidu est repris dans l'eau froide, essoré et séché. Après deux recristallisations dans le benzène, on obtient ainsi 0,5 g(62%) de fines aiguilles cotonneuses incolores qui fondent entre 186 et 190°, en suintant. L'échantillon analytique a été sublimé sous pression réduite en donnant des microcristaux incolores, F = 188-190°.

Analyse $C_7H_7N_3O$ = 149

Calc % C 56,34 ; H 4,73 ; N 28,20
Tr % C 56,42 ; H 4,87 ; N 28,43

IR : bande large et forte entre 3400 et 2800 $cm^{-1}$ avec trois maximums pointables à 3340 $cm^{-1}$ ; 3240 et 3170 $cm^{-1}$. Déf N—H non visible.

Amino-4 furo[3,2-c]pyridine 103

745 mg de l'hydrazine précédente sont dissous dans 20 $cm^3$ d'éthanol et chauffés au reflux pendant 1 h 30 mn en présence de 6 g de nickel de RANEY commercial. L'élimination du nickel, suivie de l'évaporation de l'éthanol, fournit un résidu solide qui recristallise dans le minimum de benzène, puis dans le mélange benzène-hexane 50/50 pour donner 350 mg(52%) de paillettes incolores, F = 122-124°.

Analyse $C_7H_6N_2O$ = 134

Calc % C 62,69 ; H 4,48 ; N 20,89
Tr % C 62,54 ; H 4,49 ; N 20,86

IR : $\nu$N—H : 3460 $cm^{-1}$ m ; $\delta$N—H : 1655 $cm^{-1}$ F.

Thioxo-4 dihydro-4,5 furo[3,2-c]pyridine 104

On chauffe au reflux pendant 48 h, un mélange formé par 1,5 g du dérivé chloré 96a, 50 $cm^3$ d'éthanol et 0,76 g de thiourée puis concentre au tiers du volume initial. Le solide qui cristallise par refroidissement est recristallisé deux fois dans le minimum d'éthanol puis une fois dans l'eau pour donner 0,45 g(30%) de microcristaux incolores, F = 185-186°(point de fusion instantanée au bloc KOFLER).

Analyse $C_7H_5NOS$ = 151

Calc % C 55,61 ; H 3,31 ; N 9,28 ; S 21,20
Tr % C 55,72 ; H 3,53 ; N 9,39 ; S 21,40

IR : Liaisons hydrogènes entre 3200 et 2500 $cm^{-1}$ ; Amide II 1598 $cm^{-1}$ F ; $\nu$C=S : 1198 $cm^{-1}$ F.

Furo[3,2-c]pyridine 105

On dissout 0,8 g de soude dans le minimum d'eau, complète à 50 $cm^3$ par de l'éthanol à 96%, ajoute 3,07 g du dérivé chloré 96a et 0,5 g de charbon palladié à 30% puis hydrogène à la température ambiante et à la pression normale en agitant le mélange réactionnel jusqu'à cessation de l'absorption d'hydrogène. Après avoir filtré le catalyseur, l'éthanol est évaporé au bain marie et le résidu est extrait trois fois avec 50 $cm^3$ de chloroforme en présence de 15 $cm^3$ d'eau. L'élimination du solvant fournit une huile résiduelle qui donne 1,4 g(59%) d'un liquide incolore $Eb_{16}$ = 86-88°, $n_D26°$ = 1,5676.

| Analyse | $C_7H_5NO$ = 119 |
|---|---|
| Calc | % C 70,59 ; H 4,20 ; N 11,78 |
| Tr | % C 70,45 ; H 4,45 ; N 11,97 |

Picrate : recristallise dans l'éthanol en aiguilles jaune-orangé qui fondent progressivement entre 165 et 180°.

| Analyse | $C_{13}H_8N_4O_8$ = 348 |
|---|---|
| Calc | % C 44,82 ; H 2,30 ; N 16,09 |
| Tr | % C 44,76 ; H 2,27 ; N 15,98 |

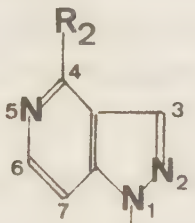
La littérature indique pour la furo[3,2-c]pyridine 105 :
$Eb_{18}$ = 87-90° (48)
$Eb_{15}$ = 85° (55)

# - C H A P I T R E  III -

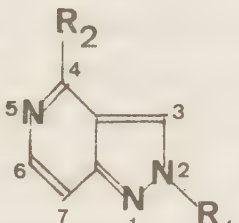
## - SYNTHESE ET ETUDE DES PYRAZOLO [4,3-c] PYRIDINES -

### A)- Nomenclature.

Comme dans les cas précédents la nomenclature employée est celle des Chemical$ Abstracts.
Les pyrazolo[4,3-c]pyridines peuvent exister sous deux formes isomères 18 et 19. Les composés 18 sont appellés des 1H pyrazolo [4,3-c]pyridines, et les composés 19 des 2H pyrazolo[4,3-c]pyridines.




18

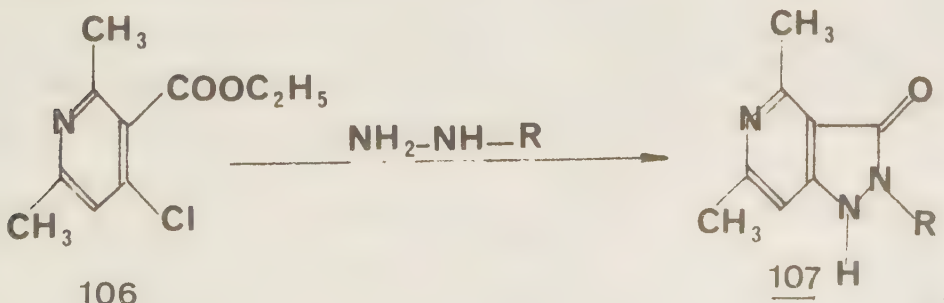



19

### B)- Exposé des travaux antérieurs.

Quatre méthodes de synthèse ont été employées pour préparer les pyrazolo[4,3-c]pyridines.

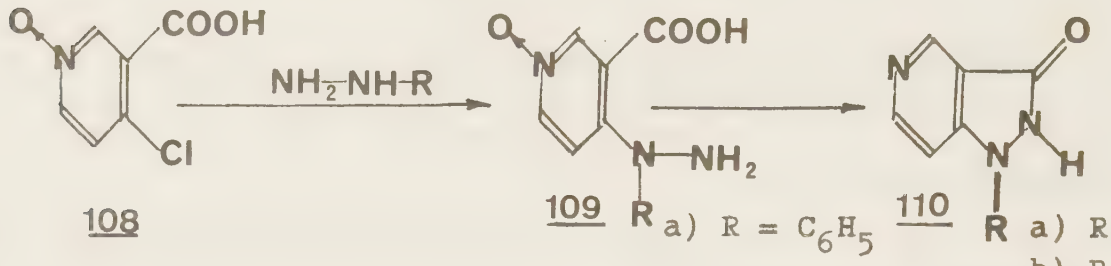
1/ MICHAELIS a préparé le premier des pyrazolo[4,3-c]pyridines en faisant réagir la diméthyl-2,6 carbéthoxy-3 chloro-4 pyridine 106 avec les hydrazines (56). Il attribue aux produits formés la structure 107.




106 — 107

a) R = H
b) R = $C_6H_5$

En reprenant le même genre de réaction avec la pyridine 108 BADGER et RAO ont obtenu les pyrazolo[4,3-c]pyridines 110 (57).



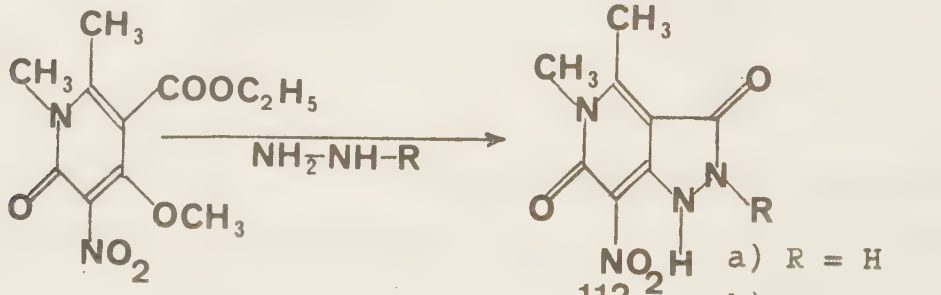
108 → 109 → 110

109 R a) R = $C_6H_5$

110 R a) R = H
b) R = $CH_3$
c) R = $C_6H_5$

Ils établissent les structures 110, d'après le spectre IR de l'hydrazoacide 109a dans lequel ils prétendent mettre en évidence les bandes d'absorption du groupement $NH_2$, ce qui parait être en contradiction avec les conclusions des travaux précédents.

En partant de la méthoxy carbéthoxypyridine 111, DORNOW et v PLESSEN ont obtenu des pyrazolo[4,3-c]pyridines substituées sur leur atome d'azote en position 2, 112 (58).



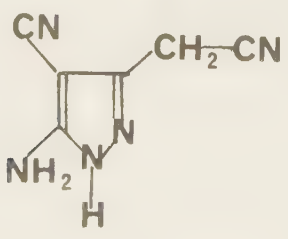
111 → 112

112 a) R = H
b) R = $C_6H_5$

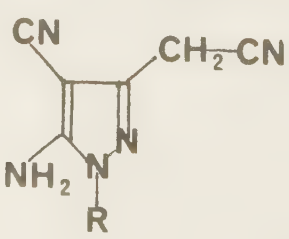
De manière tout à fait analogue HUNIG et KOBRICH ont préparé des composés du même type (59).

2/La réaction du malonitrile sur les hydrazines est connue depuis très longtemps (60), mais la structure des produits formés n'a été déterminée que beaucoup plus tard (61,62).

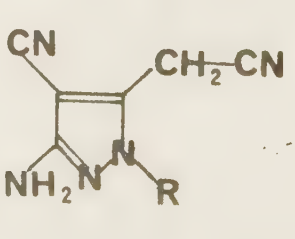
En faisant réagir deux moles de malonitrile avec une mole d'hydrazine, on forme le pyrazole 113 (61,62).



113

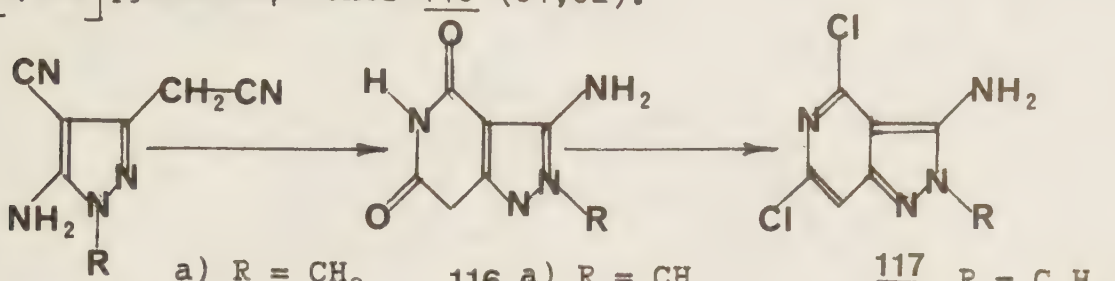


114 a) R = $CH_3$
b) R = $C_6H_5$



115 a) R = $CH_3$
b) R = $C_6H_5$

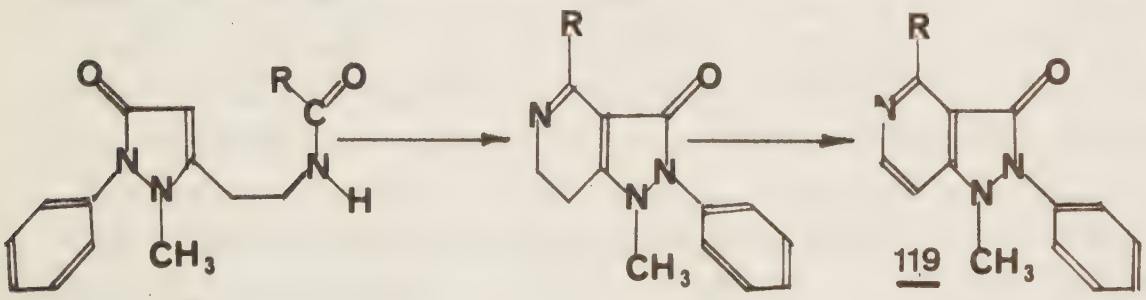
En utilisant les hydrazines substituées, on obtient selon TAYLOR (61) les pyrazoles 114 à l'exclusion des pyrazoles isomères 115. Les composés 114 ont été hydrolysé par des solutions concentrées d'acides forts, on obtient après cyclisation les 2H pyrazolo [4,3-c] pyridine$diones 116 (61,62).



114 a) R = $CH_3$ b) R = $C_6H_5$ — 116 a) R = $CH_3$ b) R = $C_6H_5$ — 117 R = $C_6H_5$

Le composé 116b a été chloré, et la dichloropyrazolopyridine 117 a été mise en réaction avec quelques amines. Seul l'atome de chlore en position 4 a pu être substitué (63).

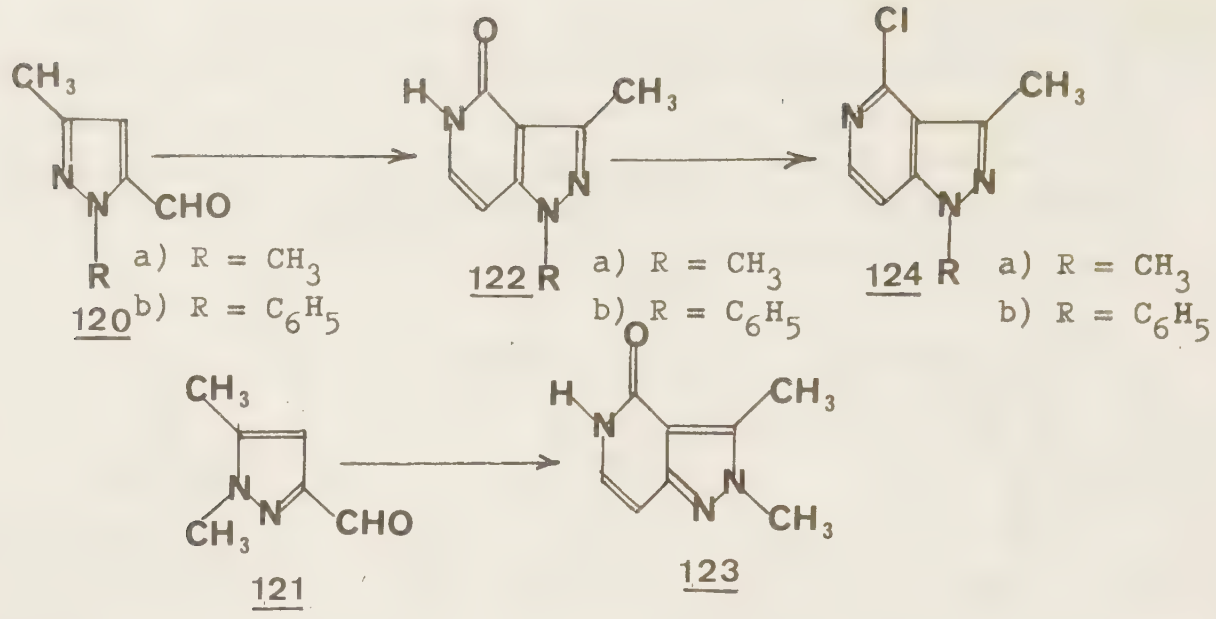
3/ La réaction de BISCHLER et NAPIERALSKI appliquée aux dérivés pyrazoliques 118 a permis de préparer les pyrazolopyridines 119 (64)



118 — 119

Les substituants en 4 sont uniquement des groupements aryls.

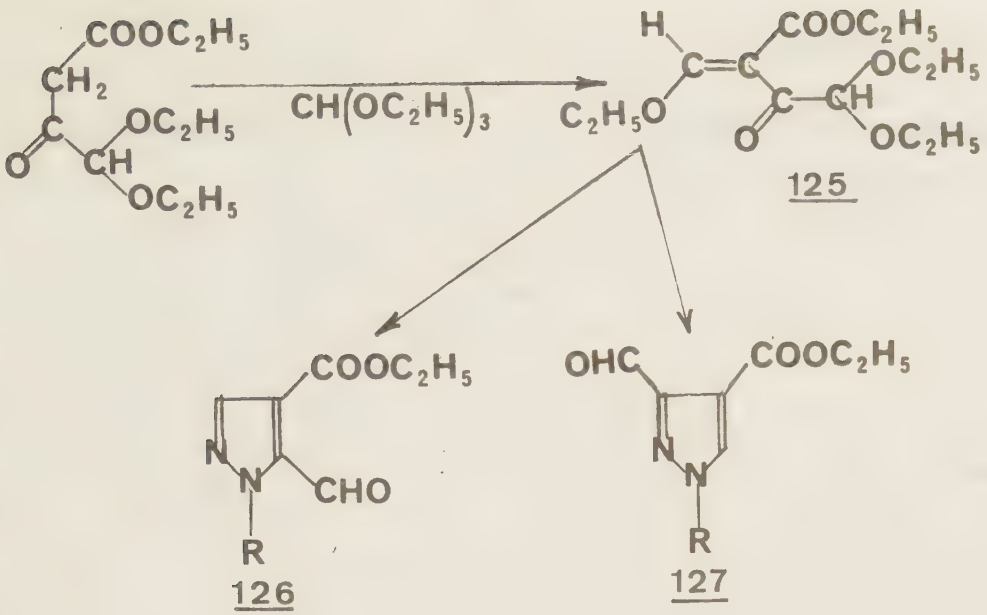
4/ En utilisant comme matières premières les pyrazoles 120 et 121 ELOY et DERYCKERE ont préparé, selon leur méthode générale de synthèse des pyridones-2 condensées, les 1H et 2H pyrazolo [4,3-c] pyridines correspondantes 122 et 123 (65).




Les composés 122 ont été transformés en dérivés chlorés correspondants 124, mais ces derniers ne semblent pas encore avoir été étudiés quant à leur comportement en présence d'agents nucléophiles.
Deux méthodes de synthèse permettent donc de préparer des pyrazolo [4,3-c] pyridines fonctionnelles en position 4, mais la présence de substituants en positions 3 ou 6 nous éloigne de la structure des purines naturelles, ce qui á priori limite l'intérêt de ces deux méthodes de synthèse.
En appliquant la méthode de synthèse utilisée précédemment pour préparer les aza-5 indoles et les furo [3,2-c] pyridines, il était théoriquement possible d'accéder aux 1H ou 2H pyrazolo [4,3-c] pyridines comportant des substituants uniquement sur les positions 1 et 4 ou 2 et 4. Toutefois pour réaliser de telles synthèses, il était nécessaire de disposer de formyl carbéthoxypyrazoles non encore décrits dans la littérature.
Ce n'est donc qu'après avoir mis au point la synthèse de ces derniers que nous avons pu appliquer à ces deux nouvelles séries notre propre méthode d'accolement d'un cycle pyridine.

C)- Synthèse des formyl carbéthoxypyrazoles. Tableau IX

L'orthoformiate d'éthyle réagit sur le diéthoxy-4,4 oxo-3 butanoate d'éthyle en présence d'anhydride acétique.

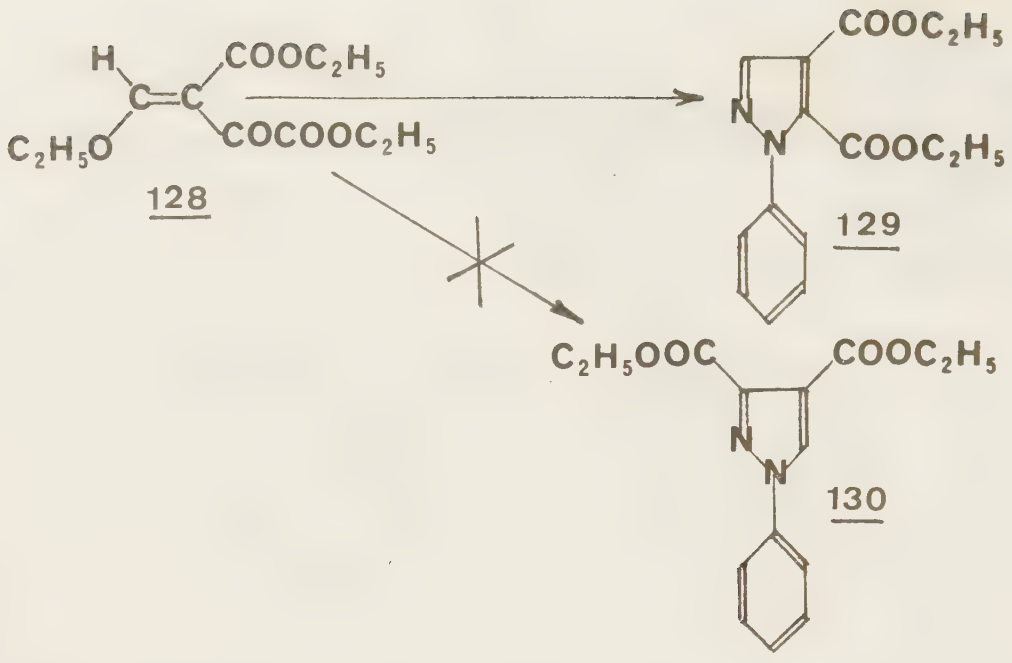



On forme ainsi le dérivé plurifonctionnel 125, qui se condense avec les hydrazines substituées pour conduire après hydrolyse en milieu acide, à des formylcarbéthoxypyrazoles. Cependant pour chaque hydrazine on peut s'attendre à trouver soit le pyrazole 126, soit son isomère 127, soit enfin le mélange des deux, et le choix entre ces deux structures n'est pas évident.

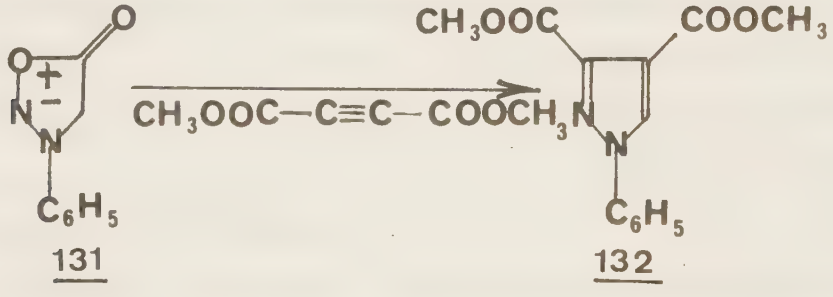
Ainsi lorsque l'on fait réagir la phénylhydrazine sur le dérivé éthoxyméthylènique 125, à 0° et en solution dans l'éthanol, on forme un seul formylcarbéthoxypyrazole, toutes les tentatives faites pour isoler, ou mettre en évidence un second isomère ont été vaines.

Nous avons pu déterminer la structure du pyrazole formé en comparant son spectre de RMN avec ceux des phényl-1 dicarboxylate pyrazoles 129 et 132 préparés par JONES et WHITEHEAD (66,67).

Ces auteurs ont fait réagir la phénylhydrazine sur l'éthoxyméthylèneoxalacétate d'éthyle 128, et comme nous, ils ont obtenu un seul pyrazole auquel BAUER et MAHAJANSCHETTI ont réussi à attribuer de façon certaine la structure 129 et non celle de l'isomère 130 (67).



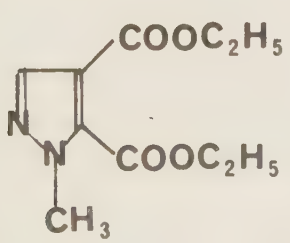

D'autre part les auteurs précités ont préparé de façon univoque le pyrazole 132 en faisant réagir la N-phénylsydnone 131 sur l'acétylène dicarboxylate de méthyle (67).



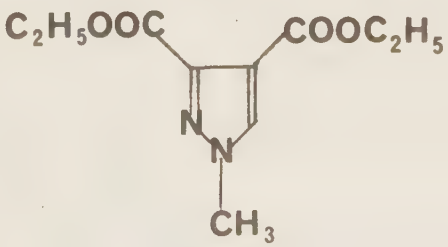

Ces auteurs ont comparé les spectres de RMN des pyrazoles 129 et 132, et d'autres composés du même type, et ils ont remarqué que,
1/ Aussi bien dans le DMSO $d_6$ que dans le $CDCl_3$ le signal du phényle a une structure très différente suivant que la position non substituée est le sommet 3 ou le sommet 5. Dans le cas du pyrazole 132 ce signal apparait sous la forme d'un multiplet complexe tandis qu'il se présente comme un singulet dans le cas du pyrazole 129. Il s'agit là d'un phénomène très général, commun à presque tous les $N_1$-phénylpyrazoles substitués en position 5 (67,68,69).
2/ Le proton en position 3 du pyrazole 129, résonne à des champs beaucoup plus élevés (8,15 ppm dans le DMSO $d_6$ et 8,04 ppm dans $CDCl_3$) que celui en 5 du pyrazole 132 (9,15 ppm dans le DMSO $d_6$ et 8,47 ppm dans $CDCl_3$.

Comme on peut le constater la différence des déplacements chimiques lorsque l'on passe du DMSO $d_6$ au $CDCl_3$ est beaucoup plus importante pour le proton en 5 du pyrazole 132, que pour le proton en 3 du pyrazole 129. Là encore, il a été montré que ce fait se retrouvait chez presque tous les $N_1$-phénylpyrazoles disubstitués en 3,4 d'une part et en 4,5 de l'autre (67,68).
Pour les premiers cette différence est de l'ordre de 0,7 ppm tandis qu'elle est de 0,1 ppm pour les seconds.
En RMN le signal du phényle du formylcarbéthoxypyrazole que nous avons synthétisé se présente sous la forme d'un pic unique, dans le DMSO $d_6$ comme dans le $CDCl_3$, de plus le proton porté par le noyau pyrazole apparait à 8,23 ppm dans le DMSO $d_6$, et à 8,16 ppm dans le $CDCl_3$, soit une différence de déplacements chimiques de 0,07 ppm; Au vu de ces résultats on peut très certainement attribuer la structure 133 au pyrazole formé et non la structure isomère 134.

Lorsque l'on fait réagir la méthylhydrazine sur le dérivé éthoxyméthylènique 125, dans les mêmes conditions expérimentales que précédemment, on forme presque exclusivement le pyrazole 136, le pyrazole isomère 135 n'est obtenu qu'à l'état de traces.
BAUER et Coll ont obtenu un résultat similaire lorsqu'ils ont condensé la méthylhydrazine sur l'éthoxyméthylèneoxalacétate 128 (70).
En opérant à 5°, ils ont isolé 44% de méthyl-1 dicarbéthoxy-4,5 pyrazole 137 et 56% de méthyl-1 dicarbéthoxy-3,4 pyrazole 138.
A 20° ils obtiennent ce dernier composé presque uniquement.



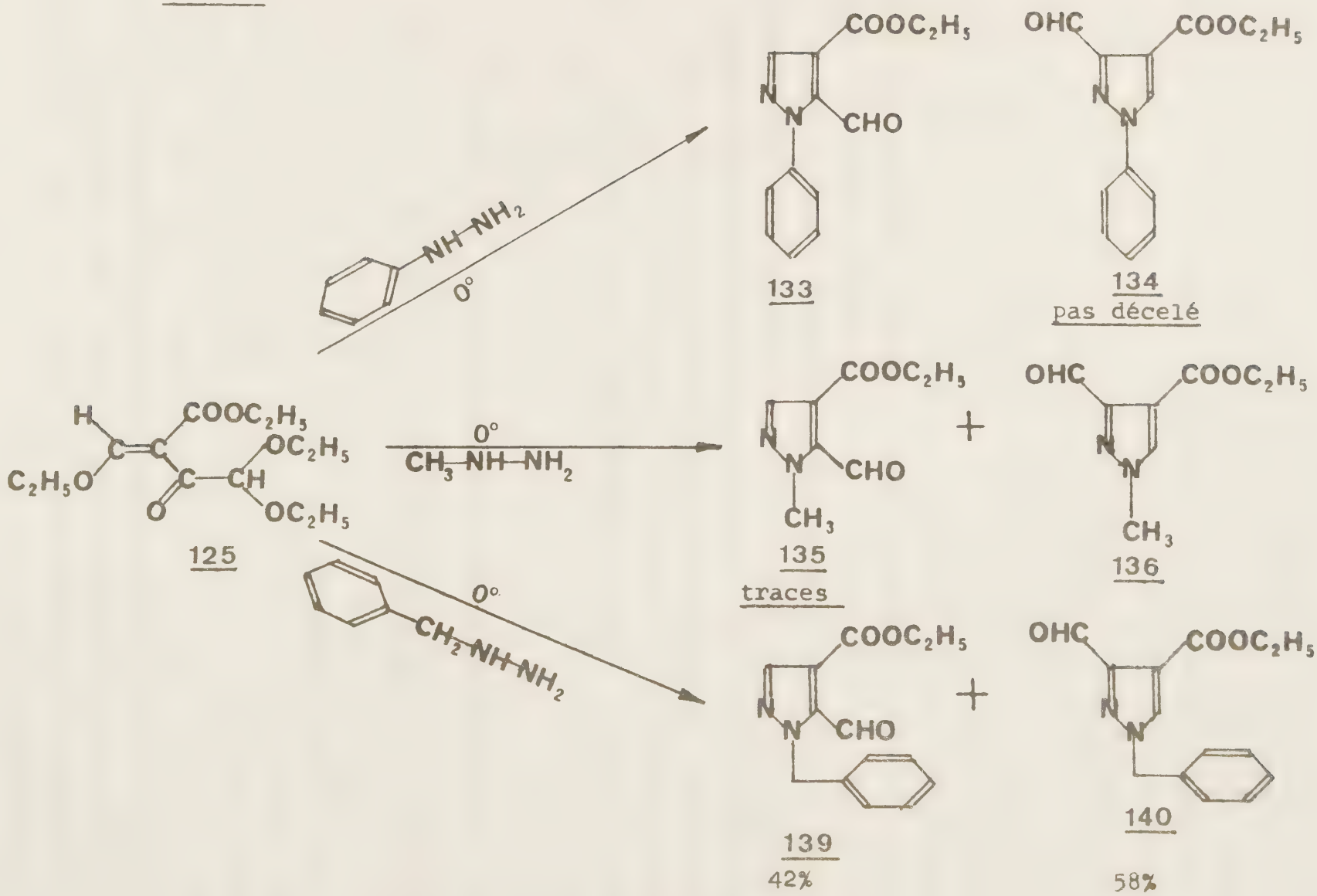
137



138

Nous avons attribué les structures 135 et 136 en comparant les constantes RMN des $N_1$-méthylpyrazoles que nous avons synthétisés à celles des pyrazoles analogues 137 et 138 qui étaient décrites dans la littérature (70).
Comme pour les $N_1$-phénylpyrazoles précédents, la différence de déplacements chimiques lorsque l'on passe du DMSO $d_6$ au $CDCl_3$ est

- Tableau IX -

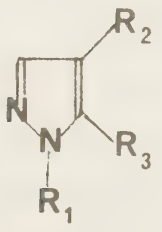

COOC2H5
OHC
COOC2H5
N
N
CHO
133
134
pas décelé
NH-NH2
0°
H
COOC2H5
C2H5O
OC2H5
CH
O
OC2H5
125
0°
CH3-NH-NH2
CH3
135
traces
136
+
CH2-NH-NH2
139
42%
140
58%

plus importante (de l'ordre de 0,4 ppm) pour le proton en 5 des $N_1$-méthylpyrazoles disubstitués en 3,4 que pour le proton en 3 des isomères disubstitués en 4,5 (de l'ordre de 0,1 ppm), (67,70). Pour les composés 137 et 138 cette différence de déplacements chimiques est respectivement de 0,08 et 0,35 ppm, tandis qu'elle est de 0,04 et 0,43 ppm pour les $N_1$-méthylformylcarbéthoxypyrazoles. La structure 136 a donc été attribuée au $N_1$-méthylformylcarbéthoxypyrazole dont le proton aromatique subit la plus grande différence de déplacements chimiques suivant la nature du solvant, et par conséquent la structure 135 à son isomère.

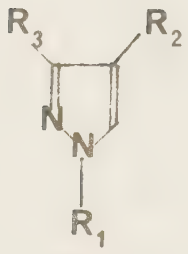
La benzylhydrazine réagit également sur le dérivé éthoxyméthylènique 125. En effectuant cette condensation à 0°, on forme les deux pyrazoles isomères 139 et 140 dans le rapport 42/58.
Comme précédemment les structures ont été attribuées d'après la différence des déplacements chimiques du proton pyrazolique lorsque l'on passe du DMSO $d_6$ au $CDCl_3$.
Bien qu'aucune étude spectrographique RMN n'ait été effectuée sur les $N_1$-benzylpyrazoles isomères disubstitués en 3,4 d'une part, et en 4,5 de l'autre, on peut quand même admettre que le critère de différenciation des ~~benzyl~~ benzyl-1, et méthyl-1 pyrazoles, évoqué ci-dessus, reste encore valable dans le cas des benzyl-1 formylcarbéthoxypyrazoles.
Comme dans les cas précédents, nous avons attribué la structure 140 au benzylpyrazole dont le proton hétéroaromatique présente la plus grande différence de déplacements chimiques lorsque l'on passe du DMSO $d_6$ au $CDCl_3$, et la structure 139 à l'isomère disubstitué en 4,5 dont le déplacement chimique du proton en 3 varie faiblement lorsque l'on change de solvant.

Un argument complémentaire à l'appui de nos attributions de structures est apporté par les propriétés physiques des pyrazoles que nous avons synthétisés. En effet d'après l'étude bibliographique que nous avons effectuée(67,70), il semble que les composés répondant à la formule générale 141 ont des points de fusion et d'ébullition supérieurs à ceux de leurs isomères 142, et la différence de propriétés physiques entre les divers pyrazoles isomères, de formules générales 126 et 127, que nous avons obtenus va justement

dans le même sens.



141



142

D)- Etude spectrographique RMN des pyrazoles synthétisés.

Nous mentionnons dans le tableau X les paramètres RMN des protons des pyrazoles synthétisés. Pour chaque composé, les spectres ont été effectués dans le DMSO $d_6$ et dans le $CDCl_3$. Nous avons fait apparaître sous le symbole $\Delta$ la différence des déplacements chimiques du proton pyrazolique suivant que le solvant employé est le DMSO $d_6$ ou le $CDCl_3$.

E)- Synthèse des 1H et 2H chloro-4 pyrazolo[4,3-c]pyridines.

Cette synthèse qui constitue une illustration de notre méthode d'accolement d'un cycle pyridine à un hétérocycle est calquée sur celle des aza-5 indoles et des furo[3,2-c]pyridines.
En suivant le même schéma réactionnel on transforme respectivement les formylcarbéthoxypyrazoles 126 et 127 en 1H chloro-4 pyrazolo [4,3-c]pyridines et en 2H chloro-4 pyrazolo[4,3-c]pyridines (Tableaux XI et XII). Les techniques expérimentales sont identiques à l'exception de la déshydratation des alcools 145 et 150, qui ne s'effectue qu'en présence de sulfate acide de potassium, l'action de la chaleur seule n'étant pas suffisante pour provoquer cette déshydratation.

F)- Etude de la substitution nucléophile des 1H et 2H pyrazolo [4,3-c]pyridines.

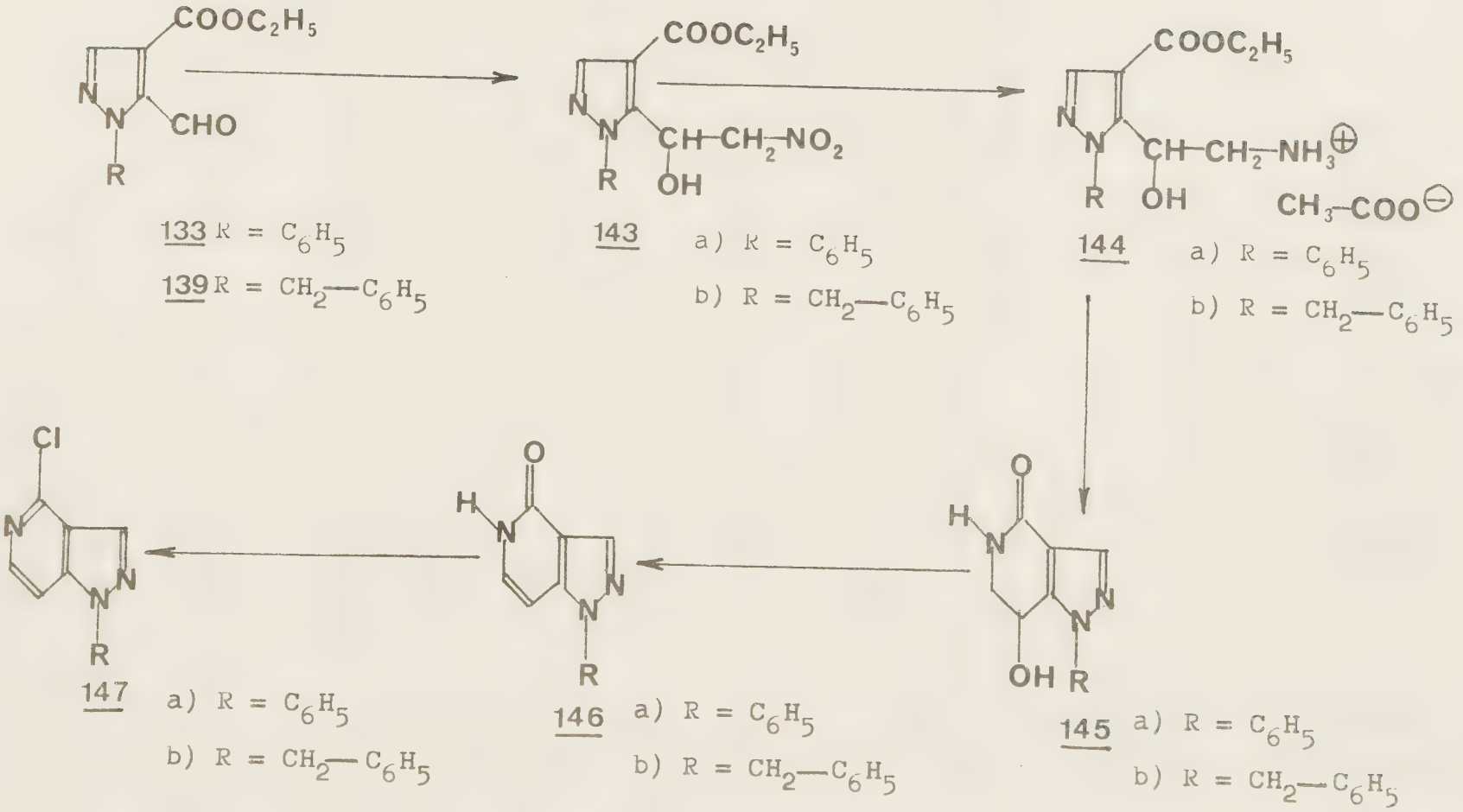
Nous nous sommes limités à la substitution de l'atome de chlore des 1H et 2H chloro-4 pyrazolo[4,3-c]pyridines par la benzylamine; Si les dérivés chlorés 147a et 147b conduisent bien aux amines 153a et 153b cherchées ,les composés 152a et 152b fournissent à l'issue de la réaction des huiles que nous n'avons pas réussi à

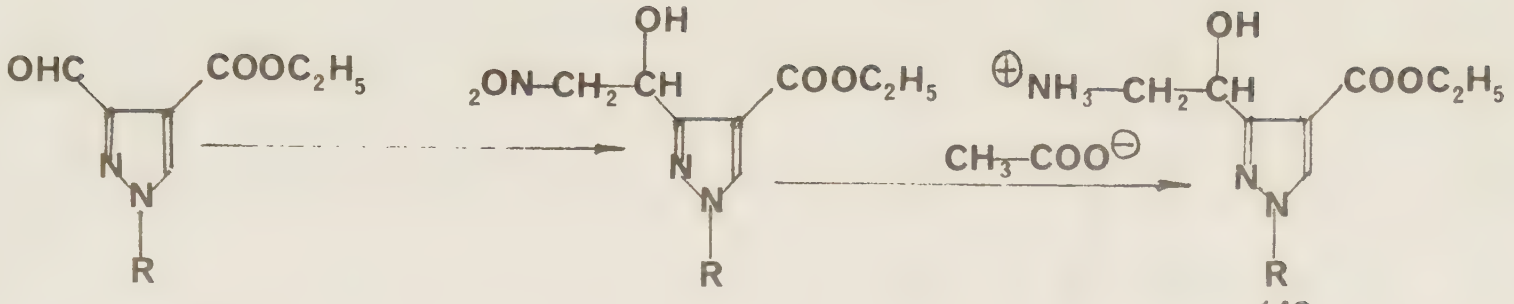
- Tableau X -

- Paramètres RMN des protons des pyrazoles synthétisés -

| N° | $\delta$ N—$C_6\underline{H_5}$ | $\delta$ N—$\underline{CH_2}$—$C_6H_5$ | $\delta$ N—$CH_2$—$\underline{C_6H_5}$ | $\delta$ N—$\underline{CH_3}$ | $\delta H_3$ | $\delta H_5$ | $\Delta$ DMSO $CDCl_3$ $H_3$ ou $H_5$ | $\delta$ CHO | Solvant |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 133 | 7,53 | ——— | ——— | ——— | 8,23 | ——— | 0,04 | 10,38 | DMSO $d_6$ |
| | 7,50 | ——— | ——— | ——— | 8,16 | ——— | | 10,56 | $CDCl_3$ |
| 135 | ——— | ——— | ——— | 4,08 | 7,96 | ——— | 0,04 | 10,30 | DMSO $d_6$ |
| | ——— | ——— | ——— | 4,22 | 7,92 | ——— | | 10,55 | $CDCl_3$ |
| 136 | ——— | ——— | ——— | 4,02 | ——— | 8,47 | 0,43 | 10,32 | DMSO $d_6$ |
| | ——— | ——— | ——— | 4,06 | ——— | 8,04 | | 10,51 | $CDCl_3$ |
| 139 | ——— | 5,75 | 7,30 | ——— | 8,10 | ——— | 0,12 | 10,38 | DMSO $d_6$ |
| | ——— | 5,77 | 7,30 | ——— | 7,98 | ——— | | 10,51 | $CDCl_3$ |
| 140 | ——— | 5,52 | 7,38 | ——— | ——— | 8,50 | 0,54 | 10,32 | DMSO $d_6$ |
| | ——— | 5,40 | 7,33 | ——— | ——— | 7,96 | | 10,47 | $CDCl_3$ |

- Tableau XI -


COOC2H5
CHO
R
133 R = C6H5
139 R = CH2—C6H5
CH—CH2—NO2
OH
143 a) R = C6H5
b) R = CH2—C6H5
CH—CH2—NH3⊕
CH3—COO⊖
144 a) R = C6H5
b) R = CH2—C6H5
O
H
N
OH
145 a) R = C6H5
b) R = CH2—C6H5
146 a) R = C6H5
b) R = CH2—C6H5
Cl
147 a) R = C6H5
b) R = CH2—C6H5



**136** R = $CH_3$

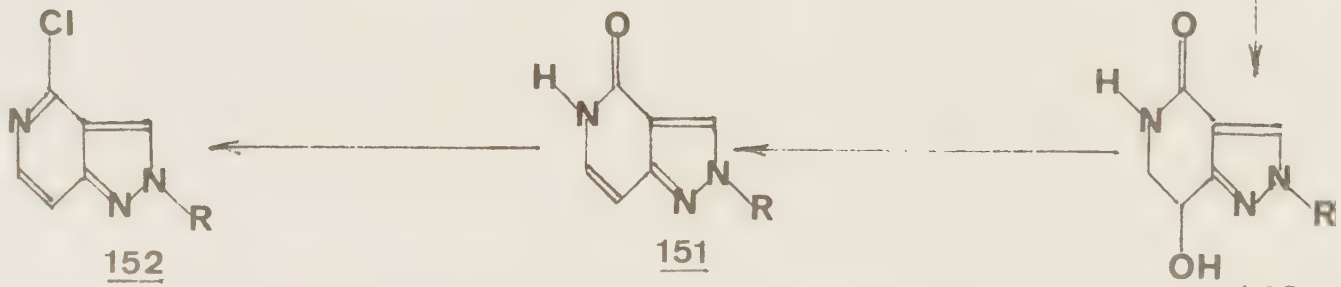
**140** R = $CH_2$—$C_6H_5$

**148** a) R = $CH_3$

b) R = $CH_2$—$C_6H_5$

**149** a) R = $CH_3$

b) R = $CH_2$—$C_6H_5$



**150** a) R = $CH_3$

b) R = $CH_2$—$C_6H_5$

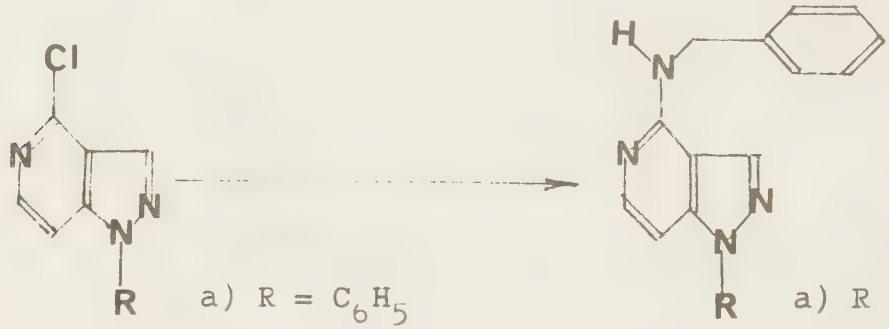
**151** a) R = $CH_3$

b) R = $CH_2$—$C_6H_5$

**152** a) R = $CH_3$

b) R = $CH_2$—$C_6H_5$

faire cristalliser. Les picrates préparés à partir de ces amines brutes n'ont pu être obtenus à l'état pur, même après plusieurs recristallisations.



147 a) R = $C_6H_5$ b) R = $CH_2—C_6H_5$

153 a) R = $C_6H_5$ b) R = $CH_2—C_6H_5$

G)- Etude spectrographique RMN des 1H et 2H pyrazolo[4,3-c]pyridines.

Nous mentionnons dans le tableau XIII les paramètres RMN des protons de quelques pyrazolo[4,3-c]pyridines.
Comme dans les cas des aza-5 indoles et des furo[3,2-c]pyridines, on retrouve la constante de couplage $J_5$ entre les protons 3 et 7.

- Tableau XIII -

| N° | $\delta$ N-$CH_3$ | $\delta$ N-$CH_2$-$C_6H_5$ | $\delta$ N-$CH_2$-$C_6H_5$ | $\delta$ N-$C_6H_5$ | $\delta H_3$ | $J_{3,7}$ | $\delta H_5$ | $\delta H_6$ | $J_{6,7}$ | $\delta H_7$ | Solvant |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 146a | ——— | ——— | ——— | 7,65 | 8,33 | 0,6 Hz | | | 7 Hz | 6,65 | DMSO $d_6$ |
| 146b | ——— | 5,57 | 7,31 | ——— | 8,10 | 0,6 Hz | 11,03 | 7,20 | 7 Hz | 6,67 | " " |
| 147a | ——— | ——— | ——— | ——— | 8,30 | 0,9 Hz | ——— | 8,20 | 6 Hz | | $CDCl_3$ |
| 147b | ——— | 5,56 | 7,25 | ——— | 8,15 | 1 Hz | ——— | 8,08 | 6 Hz | 7,15 | " " |
| 152a | 4,28 | ——— | ——— | ——— | 8,17 | 1 Hz | ——— | 8,07 | 6 Hz | 7,47 | " " |
| 152b | ——— | 5,60 | 7,38 | ——— | 8,09 | 1 Hz | ——— | 8,05 | 6 Hz | 7,47 | " " |

- Paramètres RMN des protons de quelques pyrazolo[4,3-c]pyridines -

## PARTIE EXPERIMENTALE

### Ethoxyméthylidène-2 oxo-3 diéthoxy-4,4 butanoate d'éthyle 125

On mélange 65,4 g (0,3 moles) d'oxo-3 diéthoxy-4,4 butanoate d'éthyle(31,72), 44,4 g (0,3 moles) d'orthoformiate d'éthyle, 61,2 g (0,6 moles) d'anhydride acétique, et chauffe l'ensemble dans un ballon à distiller de 250 $cm^3$ placé dans un bain d'huile minérale. La température du mélange réactionnel est maintenue à 135° pendant 1H 30 mn, de sorte que seuls les produits dont le point d'ébullition est inférieur à 110° distillent. Après le temps indiqué, on distille sous pression réduite, et recueille la fraction $Eb_{15}$ = 183°. On obtient ainsi 37,6 g(46%) d'un liquide incolore, $n_D$ = 1,471.

Analyse $C_{13}H_{22}O_6$ = 274

Calc % C 56,93 ; H 8,02 ; O 35,03

Tr % C 56,86 ; H 7,76 ; O 35,27

### Phényl-1 carbéthoxy-4 formyl-5 pyrazole 133

Dans un ballon tricol de 1 l, refroidi par un bain réfrigérant et muni d'une ampoule à brome, d'un thermomètre plongeant, et d'une garde à chlorure de calcium, on indroduit 137 g (0,5 moles) du dérivé éthoxyméthylènique précédent et 400 $cm^3$ d'éthanol à 95°. En maintenant le mélange réactionnel sous agitation, et à une température voisine de 0°, on ajoute goutte à goutte 54 g (0,5 moles) de phénylhydrazine fraichement rectifiée. L'addition terminée, on observe en général une prise en masse. Après avoir laissé 12 h à 5° la solution redevient parfaitement limpide. On évapore alors l'éthanol sous pression réduite, à température ambiante, et ajoute 400 $cm^3$ de dioxanne, refroidit à 0° et additionne goutte à goutte sous bonne agitation 190 $cm^3$ d'acide chlorhydrique 12 N. On continue l'agitation pendant 45 mn puis extrait au chloroforme, lave avec une solution de carbonate de potassium, puis à l'eau, sèche sur sulfate de sodium et filtre. Après élimination du chloroforme, on distille sous pression réduite l'huile résiduelle. A part une petite quantité de solvant, on observe un seul palier

à $Eb_{17}$ = 210°. Le liquide obtenu qui cristallise rapidement, a été analysé par chromatographie sur couche mince de gel de silice, et par chromatographie en phase vapeur. Dans les deux cas on ne met en évidence qu'un seul produit.
Par recristallisation dans un mélange cyclohexane/ benzène 80/20 on obtient 92 g(75%) de microcristaux incolores, F : 76-78°.

| Analyse | $C_{13}H_{12}N_2O_3$ = 244 |
|---|---|
| Calc % | C 63,91 ; H 4,92 ; N 11,48 |
| Tr % | C 64,25 ; H 5,37 ; N 11,64 |

Méthyl-1 carbéthoxy-4 formyl-5 pyrazole 135, et Méthyl-1 formyl-3 carbéthoxy-4 pyrazole 136

A une solution formée par 137 g (0,5 moles) du dérivé éthoxyméthylénique ~~d'éthoxyméthylène~~ 125 et 400 $cm^3$ d'éthanol à 95° on ajoute goutte à goutte 23 g de méthylhydrazine (0,5 moles) en maintenant la température du mélange réactionnel à 0°. Après avoir laissé ce mélange à 5° pendant 12 h, on évapore l'éthanol sous pression réduite, ajoute 400 $cm^3$ de dioxanne, refroidit à 0°, et additionne goutte à goutte, sous violente agitation 190 $cm^3$ d'acide chlorhydrique 12 N. Au bout de 45 mn d'agitation, on extrait trois fois au chloroforme, lave avec une solution de carbonate de potassium, puis à l'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et élimine le solvant. L'huile résiduelle est distillée sous pression réduite, et là encore on n'observe qu'un seul palier à $Eb_{15}$ = 190-200°. Par chromatographie en phase vapeur, on détecte deux produits qui d'après l'intégration de leurs pics existent dans le rapport 99/1.
Ces deux composés sont séparés par recristallisation fractionnée dans le mélange cyclohexane/benzène 50/50.
Le pyrazole 136 cristallise en premier, on obtient 49,1 g(54%) de microcristaux incolores qui fondent par chauffage progressif à 106°, se resolidifient et fondent à nouveau à 167-170°.

| Analyse | $C_8H_{10}N_2O_3$ = 182 |
|---|---|
| Calc % | C 52,73 ; H 5,50 ; N 15,39 |
| Tr % | C 52,57 ; H 5,41 ; N 15,49 |

IR : $\nu$C=O de l'ester : 1725 $cm^{-1}$ TF ; $\nu$C=O de l'aldéhyde : 1695 $cm^{-1}$ TF.

Le filtrat est évaporé à sec, et le solide obtenu est chromatographié sur colonne d'alumine, en utilisant le cyclohexane comme solvant d'élution. On obtient ainsi 100 mg(0,1%) du pyrazole isomère 135 qui recristallise du cyclohexane en microcristaux incolores, F : 39,5-40,5°.

Analyse $C_8H_{10}N_2O_3$ = 182

Calc % C 52,73 ; H 5,50 ; N 15,39

Tr % C 53,00 ; H 5,38 ; N 15,61

IR : $\nu$C=O de l'ester : 1715 $cm^{-1}$ TF ; $\nu$C=O de l'aldéhyde : 1690 $cm^{-1}$ TF.

Benzyl-1 carbéthoxy-4 formyl-5 pyrazole 139, et Benzyl-1 formyl-3 carbéthoxy-4 pyrazole 140

Le dérivé éthoxyméthylènique 125 a été condensé sur la benzylhydrazine préparée selon KOST et SAGITULLIN (71), dans les mêmes conditions expérimentales, et avec les mêmes proportions molaires de réactifs que précédemment. L'huile résiduelle obtenue après hydrolyse acide du mélange réactionnel, puis extraction au chloroforme, est analysée par chromatographie en phase vapeur. On détecte deux produits principaux qui sont les pyrazoles 139 et 140, et dont l'intégration de leurs pics nous indique qu'ils existent dans le rapport 42/58.

Cette huile est distillée sous pression réduite. On observe deux paliers, le premier $Eb_{20}$ : 218-225° correspond au pyrazole 139, et le second $Eb_{20}$ : 250-257°au pyrazole 140, la fraction intermédiaire $Eb_{20}$ : 225-250° est un mélange des deux isomères.

Par rectification sur une colonne adiabatique de 50 cm de longueur, 2 cm de diamètre et munie de pointes Vigreux, on sépare les deux pyrazoles 139 et 140 à respectivement $Eb_{20}$:218-220° et 255-257°.

Le pyrazole 139 est recristallisé dans l'éther de pétrole, on obtient 25 g(19%) de fines aiguilles incolores qui fondent à 49-51°.

Analyse $C_{14}H_{14}N_2O_3 = 258$

Calc % C 65,11 ; H 5,43 ; N 10,86

Tr % C 64,96 ; H 5,44 ; N 11,19

IR : $\nu$C=O de l'ester : 1715 $cm^{-1}$ TF ; $\nu$C=O de l'aldéhyde : 1685 $cm^{-1}$ TF.

Le pyrazole 140 recristallise dans un mélange cyclohexane/benzène 80/20 pour fournir 32 g(26%) de microcristaux incolores, F : 66,5-68°.

Analyse $C_{14}H_{14}N_2O_3 = 258$

Calc % C 65,11 ; H 5,43 ; N 10,86

Tr % C 65,17 ; H 5,52 ; N 10,89

IR : $\nu$C=O de l'ester : 1715 $cm^{-1}$ TF ; $\nu$C=O de l'aldéhyde : 1700 $cm^{-1}$ TF.

On a controlé par chromatographie en phase vapeur que les pyrazoles obtenus ne contenaient pas des traces de leurs isomères.

Nous avons obtenu 5 g de la fraction intermédiaire $Eb_{20}$ : 220-255°, qui par une rectification supplémentaire fournit une nouvelle quantité des pyrazoles 139 et 140.

[(Phényl-1' carbéthoxy-4' pyrazolyle-5')] -1 nitro-2 éthanol 143a

La technique déjà employée précédemment pour condenser le nitrométhane sur le méthyl-1 formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole 15c, a été appliquée sans changement au cas du formylpyrazole 133. On obtient le nitroalcool 143a qui se présente sous la forme de petits cristaux incolores qui recristallisent dans l'éthanol, F : 101-102°, Rdt : 96%.

Analyse $C_{14}H_{15}N_3O_5 = 305$

Calc % C 55,08 ; H 4,95 ; N 13,77

Tr % C 55,05 ; H 4,90 ; N 13,55

IR : $\nu$C=O : 1700 $cm^{-1}$ F ; $\nu$C-O de l'alcool : 1120 $cm^{-1}$ F ; $\nu$as C-$NO_2$ : 1570 $cm^{-1}$ TF, $\nu$s : 1390 $cm^{-1}$ F.

(Benzyl-1' carbéthoxy-4' pyrazolyle-5') -1 nitro-2 éthanol 143b

La technique déjà employée précédemment pour condenser le nitrométhane sur le formyl-2 carbéthoxy-3 furanne 90a, a été appliquée sans changement au cas du formylpyrazole 139. On obtient le nitro-

alcool 143b, qui se présente sous la forme d'une huile jaune pâle que nous n'avons pas réussi à faire cristalliser et a donc été engagée telle quelle dans la suite de la synthèse.

[(Méthyl-1' carbéthoxy-4' pyrazolyle)-3']-1 nitro-2 éthanol 148a

La technique expérimentale est la même que dans le cas du méthyl-1 formyl-2 carbéthoxy-3 pyrrole 15c. Le nitroalcool 148a ainsi obtenu se présente sous la forme de petits cristaux incolores qui recristallisent dans l'éthanol, F : 95-96°, Rdt : 85%.

Analyse $C_9H_{13}N_3O_5 = 243$

Calc % C 44,44 ; H 5,39 ; N 17,28

Tr % C 44,37 ; H 5,23 ; N 17,28

IR : $\nu$C=O : 1720 $cm^{-1}$ F ; $\nu$C—O de l'alcool : 1125 $cm^{-1}$ F ; $\nu$as C—$NO_2$ : 1555 $cm^{-1}$ TF, $\nu$s : 1380 $cm^{-1}$ M.

[(Benzyl-1' carbéthoxy-4' pyrazolyle)-3']-1 nitro-2 éthanol 148b

On procède là encore comme dans le cas de l'aldéhyde pyrrolique 15c. Le nitroalcool 148b recristallise dans l'éthanol en petits cristaux incolores, F : 73,5-75,5°, Rdt : 94%.

Analyse $C_{15}H_{17}N_3O_5 = 319$

Calc % C 56,42 ; H 5,37 ; N 13,16

Tr % C 56,16 ; H 5,56 ; N 13,06

IR : $\nu$C=O : 1720 $cm^{-1}$ F ; $\nu$C—O de l'alcool : 1115 $cm^{-1}$ F ; $\nu$as C—$NO_2$ : 1565 $cm^{-1}$ F, $\nu$s : 1390 $cm^{-1}$ M.

Phényl-1 tétrahydro-4,5,6,7 oxo-4 hydroxy-7 1H pyrazolo[4,3-c] pyridine 145a

Benzyl-1 tétrahydro-4,5,6,7 oxo-4 hydroxy-7 1H pyrazolo[4,3-c] pyridine 145b

Méthyl-2 tétrahydro-4,5,6,7 oxo-4 hydroxy-7 2H pyrazolo[4,3-c] pyridine 150a

Benzyl-2 tétrahydro-4,5,6,7 oxo-4 hydroxy-7 2H pyrazolo[4,3-c] pyridine 150b

Les quatre nitroalcools 143a, 143b, 148a, et 148b ont été hydrogénés de façon identique en suivant la technique expérimentale ci-dessous.

Dans un autoclave de 1 l, on introduit 0,1 mole de l'un des nitroalcools précédents, 300 $cm^3$ d'acide acétique et 10 g de nickel de RANEY commercial, puis hydrogéne à la température ambiante en maintenant la pression d'hydrogène à 30 bars jusqu'à cessation de l'absorption de ce dernier. Après élimination du catalyseur et évaporation du solvant, ilreste un résidu visqueux constitué par l'acétate d'amine relatif au nitroalcool mis en oeuvre.

Ces acétates, 144a, 144b, 149a, et 149b, cristallisent mal, sont difficilement purifiables, et ont donc été utilisés tels quels dans la suite de la synthèse, après avoir éliminé les traces d'eau qu'ils pouvaient contenir par distillation azéotropique avec le toluène. Nous les avons ensuite dissous dans un mélange formé par 300 $cm^3$ d'éthanol et 41 g de triéthylamine. Cette solution a été chauffée au reflux pendant 20 h, puis refroidie, et le solide cristallisé a été essoré et recristallisé dans l'éthanol.

On obtient ainsi les tétrahydropyrazolopyridines 145a, 145b, 150a, et 150b, qui se présentent sous la forme de petits cristaux incolores.

Composé 145a : F : 246-250°, Rdt : 76%.

Analyse $C_{12}H_{11}N_3O_2 = 229$

Calc % C 62,87 ; H 4,84 ; N 18,33

Tr % C 63,12 ; H 5,07 ; N 18,46

IR : $\nu$ C=O:1690 $cm^{-1}$ F

Composé 145b : F : 206-211, Rdt : 40% (par rapport à l'aldéhyde 139 mis en oeuvre)

Analyse $C_{13}H_{13}N_3O_2 = 243$

Calc % C 64,18 ; H 5,39 ; N 17,28

Tr % C 63,92 ; H 5,50 ; N 17,45

IR : $\nu$ C=O : 1670 $cm^{-1}$ F

Composé 150a : F 206,5-208°, Rdt : 33%

Analyse $C_7H_9N_3O_2$ = 167

Calc % C 50,29 ; H 5,43 ; N 25,14

Tr % C 50,59 ; H 5,35 ; N 25,33

IR : $\nu$ C=O : 1680 $cm^{-1}$ F

Composé 150b : F : 195,5-197°, Rdt : 13% (par rapport à l'aldéhyde 140 mis en oeuvre)

Analyse $C_{13}H_{13}N_3O_2$ = 243

Calc % C 64,18 ; H 5,39 ; N 17,28

Tr % C 64,38 ; H 5,47 ; N 17,25

Phényl-1 dihydro-4,5 oxo-4 1H pyrazolo[4,3-C]pyridine 146a

Benzyl-1 dihydro-4,5 oxo-4 1H pyrazolo[4,3-c]pyridine 146b

Méthyl-2 dihydro-4,5 oxo-4 2H pyrazolo[4,3-c]pyridine 151a

Benzyl-2 dihydro-4,5 oxo-4 2H pyrazolo[4,3-c]pyridine 151b

On chauffe dans un Erlenmeyer placé dans un bain métallique, 0,1 mole de l'un des alcools précédents. Lorsque tout le solide est fondu on ajoute en une seule fois 2g de sulfate acide de potassium. On observe un vif dégagement de vapeur d'eau que l'on prend soin de recueillir au moyen d'un appareil de DEAN-STARK, afin d'éviter des pertes de produit par sublimation. Après refroidissement, le solide formé est purifié par digestion dans l'éthanol; Un échantillon analytique est recristallisé dans ce même solvant pour fournir des petits cristaux incolores.

Composé 146a : F 286-289°, Rdt : quantitatif

Analyse $C_{12}H_9N_3O$ = 211

Calc % C 68,23 ; H 4,30 ; N 19,90

Tr % C 68,18 ; H 4,21 ; N 19,55

IR : $\nu$ C=O : 1725 $cm^{-1}$ F

Composé 146b : F 246-248°, Rdt : quantitatif

Analyse $C_{13}H_{11}N_3O$ = 225

Calc % C 69,32 ; H 4,92 ; N 18,66

Tr % C 69,55 ; H 5,06 ; N 18,56

IR : $\nu$ C=O : 1665 $cm^{-1}$ F

Composé 151a : Ce composé, très soluble dans l'eau et dans l'éthanol, n'a pu être recristallisé dans aucun solvant usuel. On l'a donc utilisé tel quel dans la suite de la synthèse.

Composé 152b : F : 213-221°, Rdt : quantitatif

Analyse $C_{13}H_{11}N_3O = 225$

Calc % C 69,32 ; H 4,92 ; N 18,66
Tr % C 68,66 ; H 4,95 ; N 18,58

IR : $\nu$ C=O : 1675 $cm^{-1}$ F

Phényl-1 chloro-4 1H pyrazolo[4,3-c]pyridine 147a

Benzyl-1 chloro-4 1H pyrazolo[4,3-c]pyridine 147b

Méthyl-2 chloro-4 2H pyrazolo[4,3-c]pyridine 152a

Benzyl-2 chloro-4 2H pyrazolo[4,3-c]pyridine 152b

Un mélange formé par 0,05 moles de l'une des oxo-4 pyrazolopyridines précédentes et 200 $cm^3$ d'oxychlorure de phosphore est chauffé pendant 1 h 30 mn au bain marie à 90°. Après évaporation sous pression réduite de l'oxychlorure de phosphore en excès, on verse le résidu dans 200 $cm^3$ d'eau glacée, et neutralise par une solution de carbonate de potassium. Le solide formé est essoré, séché et recristallisé dans le solvant convenable en présence de charbon végétal.

Composé 147a : F : 115,5-116,5 (éthanol), Rdt : 81%

Analyse $C_{12}H_8N_3Cl = 229,5$

Calc % C 62,74 ; H 3,49 ; N 18,30 ; Cl 15,47
Tr % C 62,77 ; H 3,58 ; N 18,22 ; Cl 15,57

Composé 147b : F : 54,5-56° (cyclohexane), Rdt : 76%

Analyse $C_{13}H_{10}N_3Cl = 243,5$

Calc % C 64,05 ; H 4,11 ; N 17,26 ;Cl 14,58 ;
Tr % C 63,91 ; H 4,29 ; N 17,29 ;Cl 14,74

Composé 152a : F : 101,5-103,5° (cyclohexane), Rdt : 42%

Analyse $C_7H_6N_3Cl = 167,5$

Calc % C 50,15 ; H 3,58 ; N 25,08 ; Cl 21,19
Tr % C 50,17 ; H 3,69 ; N 25,31 ; Cl 21,08

Composé 152b : F : 97-100° (cyclohexane), Rdt : 36%

Analyse $C_{13}H_{10}N_3Cl = 243,5$

Calc % C 64,05 ; H 4,11 ; N 17,26 ; Cl 14,58
Tr % C 64,18 ; H 4,32 ; N 17,09 ; Cl 14,37

Phényl-1 benzylamino-4 1H pyrazolo[4,3-c]pyridine 153a

On chauffe au reflux pendant deux semaines un mélange formé par 1,6 g du dérivé chloré 147a, 3,6 g de benzylamine et 12 $cm^3$ d'éther monométhylique de l'éthylène glycol. Ce temps écoulé, on évapore le solvant au bain marie sous pression réduite, ajoute 15 $cm^3$ d'eau et extrait trois fois au chloroforme. Ce dernier est distillé sous pression réduite, et le résidu est recristallisé d'un mélange cyclohexane/benzène 80/20. On obtient ainsi 1g (48%) de fines aiguilles cotonneuses incolores, F : 129,5-130,5°.

Analyse $C_{19}H_{16}N_4 = 300$

Calc % C 75,97 ; H 5,37 ; N 18,66
Tr % C 76,04 ; H 5,26 ; N 18,24

Benzyl-1 benzylamino-4 1H pyrazolo[4,3-c]pyridine 153b

On procède comme dans le cas précédent avec les mêmes proportions molaires de réactifs, et en poursuivant la réaction pendant le même temps. On obtient ainsi des aiguilles cotonneuses incolores, F : 136,5-138°, Rdt : 57%.

Analyse $C_{20}H_{18}N_4 = 314$

Calc % C 76,40 ; H 5,77 ; N 17,82
Tr % C 76,16 ; H 5,76 ; N 17,91

# - C H A P I T R E  IV -

## - ETUDE CINETIQUE DE LA SUBSTITUTION NUCLEOPHILE DE QUELQUES CHLORO-2 PYRIDINES CONDENSEES -

Dans une revue générale(73)SHEPHERD et FEDRICK ont rassemblé les résultats des travaux concernant la substitution nucléophile des dérivés halogénés des pyridines, pyridazines, s-triazines, et autres polyazines monocycliques; des quinoléines, isoquinoléines, cinnolines, quinazolines, quinoxalines, et autres polyazanaphtalènes. Ils ont mis en évidence les principaux facteurs qui influencent la réactivité de ces différents hétérocycles azotés, et pour certaines séries de composés ils ont donné une classification des réactivités en fonction des constantes de vitesse,relatives à la substitution nucléophile des dérivés chlorés par la pipéridine ou l'éthoxyde de sodium.

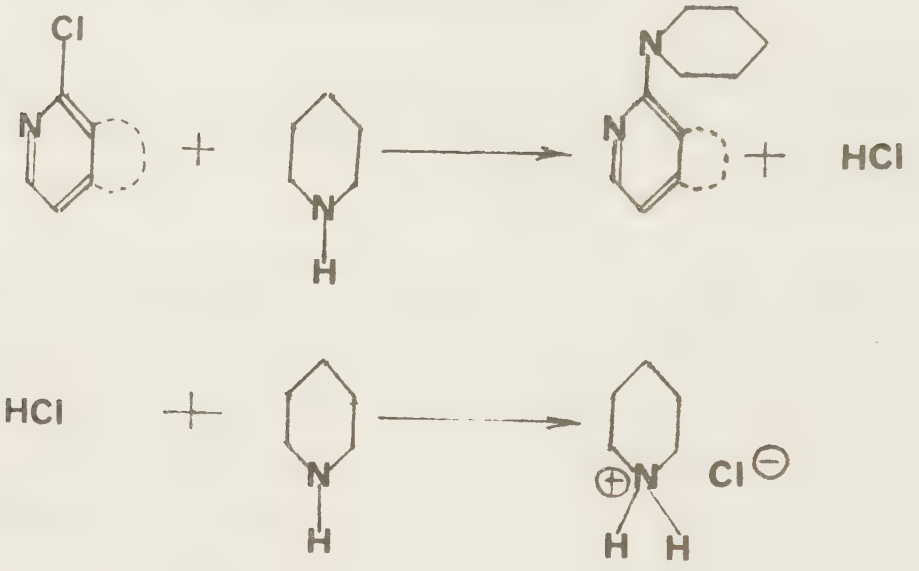
Aucun dérivé chloré des pyridines condensées avec un hétérocycle pentagonal n'ayant encore été étudié de ce point de vue, nous avons déterminé les constantes de vitesse relatives à la substitution nucléophile par la pipéridine de la plupart des chloro-2 pyridines condensées que nous avons préparées.

Le dosage volumétrique des ions $Cl^-$ selon CHARPENTIER-VOLHARD nous a permis de calculer ces constantes de vitesse.

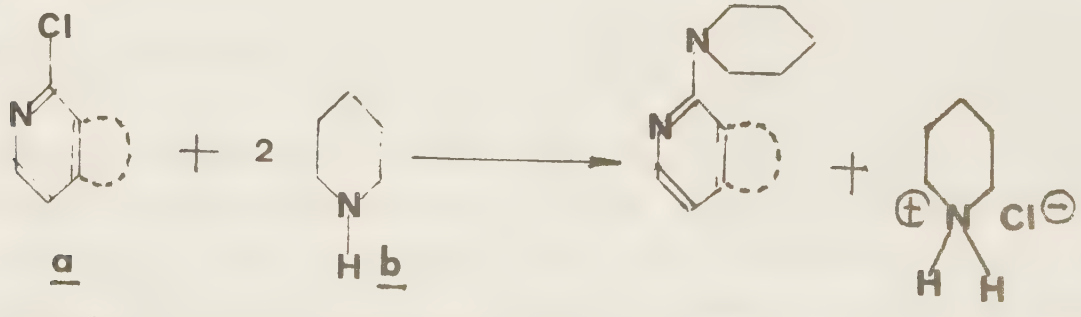
Dans tous les cas nous avons effectué la réaction en ampoules scellées placées dans une enceinte thermostatée à 100°. Ces ampoules ont été refroidies à 0°, puis ouvertes au bout d'intervalles de temps variant de quelques minutes à plusieurs jours dans certains cas. Après précipitation par un excès de nitrate d'argent, les ions $Cl^-$ formés ont été dosés en déterminant l'excès de nitrate par volumétrie.

Les nombreuses études effectuées sur le mécanisme de la substitution nucléophile des dérivés halogénés hétérocycliques incitent à postuler que les réactions que nous avons étudiées sont d'ordre deux. Dans ces conditions, si l'expression graphique des relations entre les concentrations des réactifs et le temps conduit à des droites, l'hypothèse de réactions d'ordre deux est exact.

Le schèma de la réaction peut être résumé de la façon suivante:




Il est donc nécessaire de disposer d'au moins deux moles d'amine pour une mole de dérivé chloré. Il est évident que la réaction entre l'acide chlorhydrique et la pipéridine étant très rapide la concentration en acide chlorhydrique reste toujours pratiquement nulle, de sorte que tout se passe comme si on avait la réaction:




Enfin le mode de calcul des constantes de vitesse est celui qui est toujours adopté.

Si a et b désignent les concentrations initiales respectives en dérivé chloré et en amine, et x la concentration en ions $Cl^-$ à l'instant t, la vitesse de la réaction s'exprime par:

$$v = \frac{dx}{dt} = K(a - x)(b - 2x)$$

La résolution de cette équation différentielle conduit à la relation:

$$Kt = \frac{2,3}{b - 2a} \cdot \log_{10} \frac{a}{b} \cdot \frac{(b - 2x)}{(a - x)}$$

Dans le cas particulier où b = 2a

$$v = \frac{dx}{dt} = 2K(a - x)^2$$

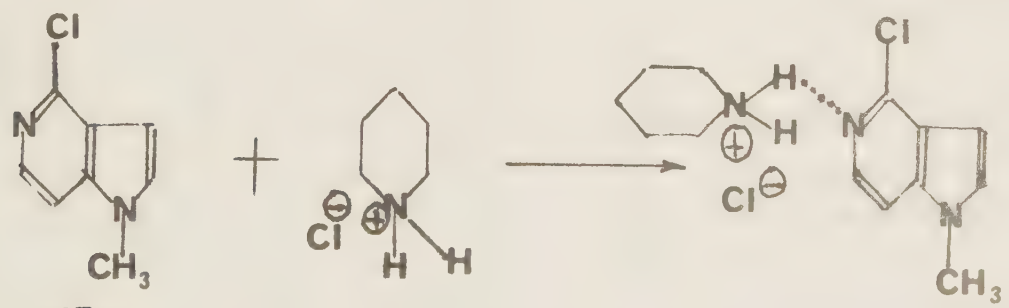
$$Kt = \frac{1}{2(a - x)} - \frac{1}{2a}$$

A)- Etude de la substitution du méthyl-1 chloro-4 aza-5 indole 47a par la pipéridine.

Nous avons d'abord étudié la cinétique de cette réaction à une température de 100°, en utilisant le méthoxy-2 éthanol comme solvant, et avec des paramètres a et b égaux respectivement à 0,1 M et 1 M.

Au début de la réaction la courbe expérimentale Y = f(t) est bien une droite, ce qui vérifie l'ordre deux postulé, mais on constate qu'à partir d'un taux d'avancement égal à environ 10%, cette courbe s'éloigne sensiblement de la droite initiale.

L'interprétation que nous donnons de ce phénomène, consiste à faire intervenir une autocatalyse acide de la réaction. Le chlorhydrate de pipéridine formé peut protoner partiellement le dérivé chloré 47a, ce qui augmente sa réactivité.



47a

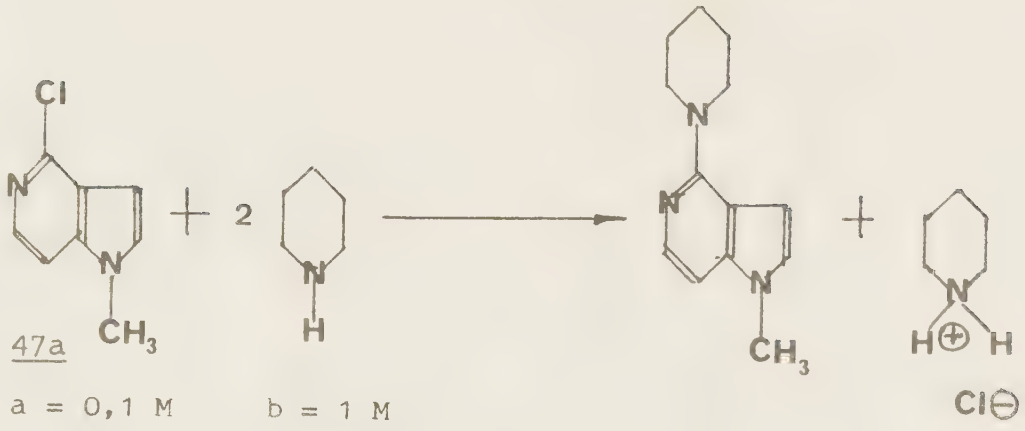
CHAPMAN et Coll interprètent ainsi la " variation " de la constante de vitesse relative à la substitution par la morpholine de la chloro-2 pyridine (74).

Un argument en faveur de cette explication est apporté par le fait que de petites quantités de chlorhydrate de pipéridine ajoutées à l'instant t = 0, augmentent sensiblement la vitesse de la réaction.

Nous avons représenté sur la figure XIV les courbes Y = f(t)

$y = \log \frac{a(b-2x)}{b(a-x)}$

- Figure XIV -




47a

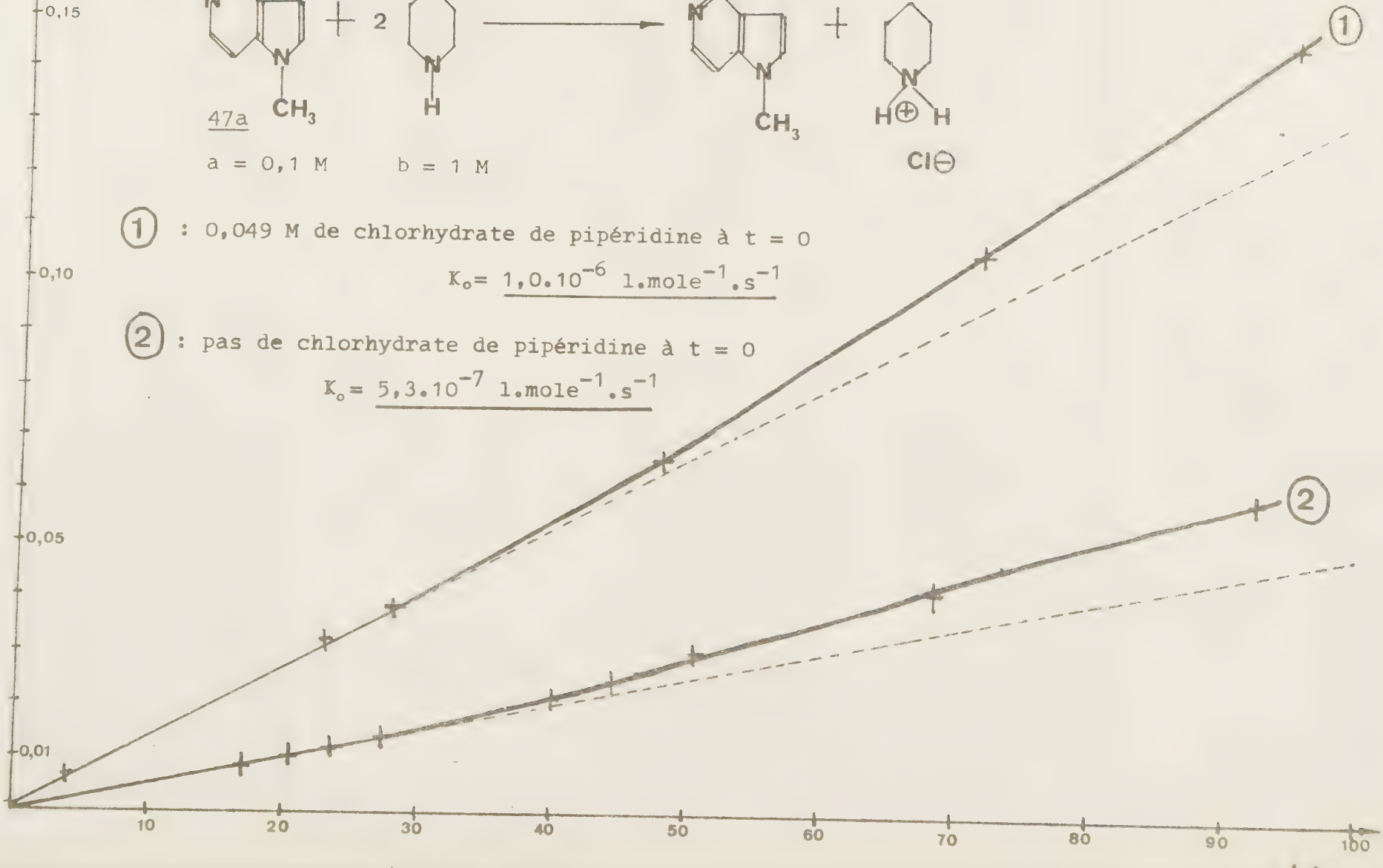
a = 0,1 M  b = 1 M

① : 0,049 M de chlorhydrate de pipéridine à t = 0

$K_o = 1,0.10^{-6}\ l.mole^{-1}.s^{-1}$

② : pas de chlorhydrate de pipéridine à t = 0

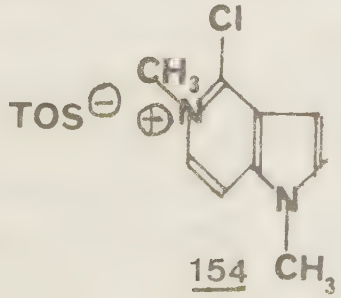
$K_o = 5,3.10^{-7}\ l.mole^{-1}.s^{-1}$



obtenues suivant que l'on ajoute ou non du chlorhydrate de pipéridine au début de la réaction.
Nous avons mesuré dans la partie rectiligne des courbes les constantes de vitesse initiales, ces constantes sont donc idéales puisqu'elles font abstraction du phénomène autocatalytique.
On constate qu'une concentration initiale de 0,049 moles/l en chlorhydrate de pipéridine multiplie par 2 la constante de vitesse $K_o$.

Nous avons ensuite étudié le rôle du solvant, qu'il soit protique ou non.
- Lorsque la réaction a lieu dans la D.M.F. à la même température de 100°, on constate que la vitesse de la réaction augmente sensiblement, puisque la constante de vitesse $K_o$ passe de 5,3 a $7,1.10^{-7}$ $l.mole^{-1}.s^{-1}$.
- En ajoutant un agent protonant tel que le phénol au méthoxy-2 éthanol, on enregistre une nette augmentation de la vitesse de la réaction. Avec une concentration en phénol de 1 mole/l, la constante $K_o$ est déjà égale à $7,6.10^{-7}$ $l.mole^{-1}.s^{-1}$.
Il semble donc que la substitution nucléophile du méthyl-1 chloro-4 aza-5 indole 47a soit plus sensible aux agents protonants, qui peuvent établir des liaisons hydrogènes avec l'atome d'azote en position 5, qu'aux solvants aprotiques à fort moment dipolaire. Ceci est en accord avec les résultats rapportés par SHEPHERD et FEDRICK concernant l'activation par les solvants protiques de la substitution en série hétéroaromatique (73).

Si la formation de liaisons hydrogènes active sensiblement ces substitutions, la cationisation et la protonation des atomes d'azotes aromatiques produisent selon les auteurs précités une augmentation considérable de la vitesse des réactions en question (73). Ainsi le tosylate du diméthyl-1,5 chloro-4 aza-5 indole 154 est substitué quantitativement à 23° par la pipéridine en moins de deux mn.

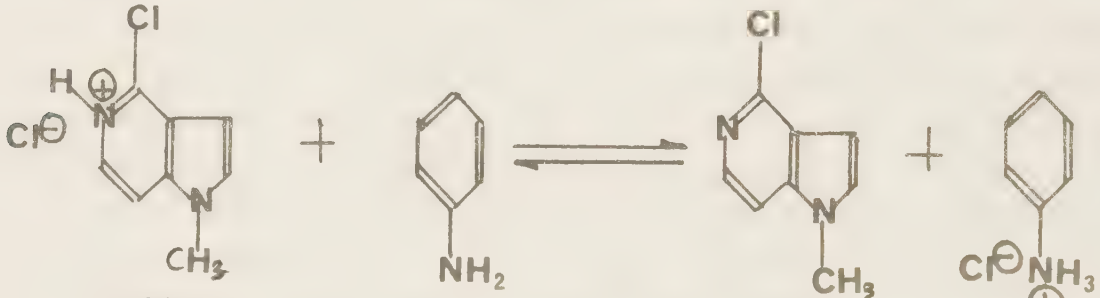



154

Dans le cas particulier de la pipéridine et des amines secondaires en général, cette cationisation étant irréversible, et la séparation des entités ioniques formées laborieuse, l'intérêt que présentent les substitutions de ce type par les amines secondaires se trouve limité.

La protonation de l'atome d'azote en 5 permet théoriquement de conserver cette activation sans introduire de substituants supplémentaires. Nous avons donc chlorhydraté le méthyl-1 chloro-4 aza-5 indole 47a, et nous avons étudié son comportement vis à vis des nucléophiles.

Les bases fortes comme la pipéridine ou l'ammoniaque déplacent totalement le chlorhydrate 155, et c'est le dérivé chloré 47a que l'on récupère intégralement à l'état libre. Cependant avec des bases faibles comme l'aniline, il s'établit probablement l'équilibre schématisé ci-dessous entre les chlorhydrates:



155 47a

En effet, nous avons vu que le chlorhydrate de pipéridine catalyse la substitution par la pipéridine, ce qui ne peut s'expliquer que par un équilibre du même genre.

Si l'on compare les valeurs respectives des Pk des trois bases considérées: pipéridine: 2,8 ; aniline: 9,4 ; chloro-4 aza-5 indole: 10,2, il est évident que l'équilibre évoqué ci-dessus entre le chlorhydrate 155 plus l'aniline d'une part, et le méthyl-1 chloro-4 aza-5 indole 47a plus le chlorhydrate d'aniline d'autre part doit être fortement déplacé vers la droite, mais qu'il est néanmoins probable qu'il existe dans le milieu une quantité non négligeable du chlorhydrate 155.

A l'appui de cette interprétation nous avons effectué deux expériences, l'une en chauffant le chloro-4 aza-5 indole 47a lui même en présence d'aniline en excès dans le méthoxy-2 éthanol à 100°, l'autre à la même température et dans le même solvant mais avec

le chlorhydrate 155 et l'aniline.
Dans le premier cas, un dosage des ions $Cl^-$, effectué apres huit jours, ne permet d'en détecter que la quantité initialement présente sous forme de chlorhydrate.
Dans la deuxième expérience, on constate qu'avec des paramètres a et b égaux à 0,024 M et 0,25 M, le taux d'avancement de la réaction est de 33% au bout de sept heures de chauffage.

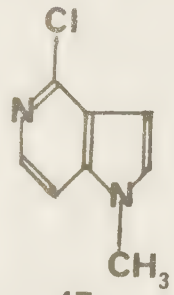
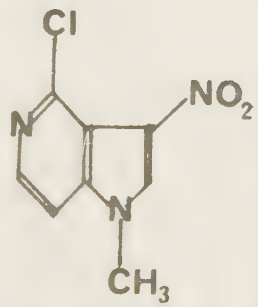
Enfin, nous avons étudié le cas où le méthyl-1 chloro-4 aza-5 indole 47a est substitué par un groupement nitro.
Des études effectuées sur les azanaphtalènes et les polyazanaphtalènes halogenés, ont montré que les effets électroniques des substituants portés par ces systèmes aromatiques peuvent se transmettre d'un noyau à l'autre avec des intensités plus où moins fortes selon la position de l'atome d'halogène par rapport au substituant en question. S'il s'agit d'un groupement nitro, cette substitution provoque toujours une très forte augmentation de la constante de vitesse des substitutions nucléophiles.(73)
C'est bien ce que nous avons enregistré dans le cas de la substitution par la pipéridine du méthyl-1 nitro-3 chloro-4 aza-5 indole 78b.
Les conditions expérimentales demeurant identiques, nous avons déterminé une constante de vitesse égale à $8,4.10^{-4}$ $l.mole^{-1}.s^{-1}$, soit une accélération de 1600 fois par rapport au dérivé non nitré 47a.
Nous avons résumé dans le tableau XV les résultats des précédentes études cinétique relatives aux chloro-4 aza-5 indoles 47a et 78b.

B)- Etude cinétique de la substitution nucléophile par la pipéridine des chloro-4 furo[3,2-c]pyridines 96a et 97

Comme dans le cas des chloro-4 aza-5 indoles précédents, nous avons étudié la cinétique de la réaction entre la chloro-4 furo[3,2-c]pyridine 96a et la pipéridine a une température de 100°, et en utilisant le méthoxy-2 éthanol comme solvant.
Contrairement au cas de l'aza-5 indole 47a, la courbe expérimentale Y = f(t) reste une droite (figure XVI) jusqu'au degré d'avancement de 58% où nous avons arrêté l'étude de la réaction.
L'ordre deux postulé semble donc vérifié pour l'ensemble de la

- Tableau XV -

- Etude cinétique de la substitution nucléophile des chloro-4 aza-5 indoles 47a et 78b par la pipéridine -

| Chloro-4 aza-5 indole | t° | Solvant | a | b | Autre réactif | K.$10^{+7}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
|  47a | 100° | méthoxy-2 éthanol | 0,1 M | 1 M | ——— | 5,3 |
| | 100° | méthoxy-2 éthanol | 0,1 M | 1 M | Chlorhydrate de pipéridine 0,049 M | 10,5 |
| | 100° | méthoxy-2 éthanol | 0,1 M | 1 M | Phénol 1 M | 7,6 |
| | 100° | D.M.F. | 0,1 M | 1 M | ——— | 7,1 |
|  78b | 100° | méthoxy-2 éthanol | 0,01M | 0,02M | ——— | 8400 |
| | | | | | | |

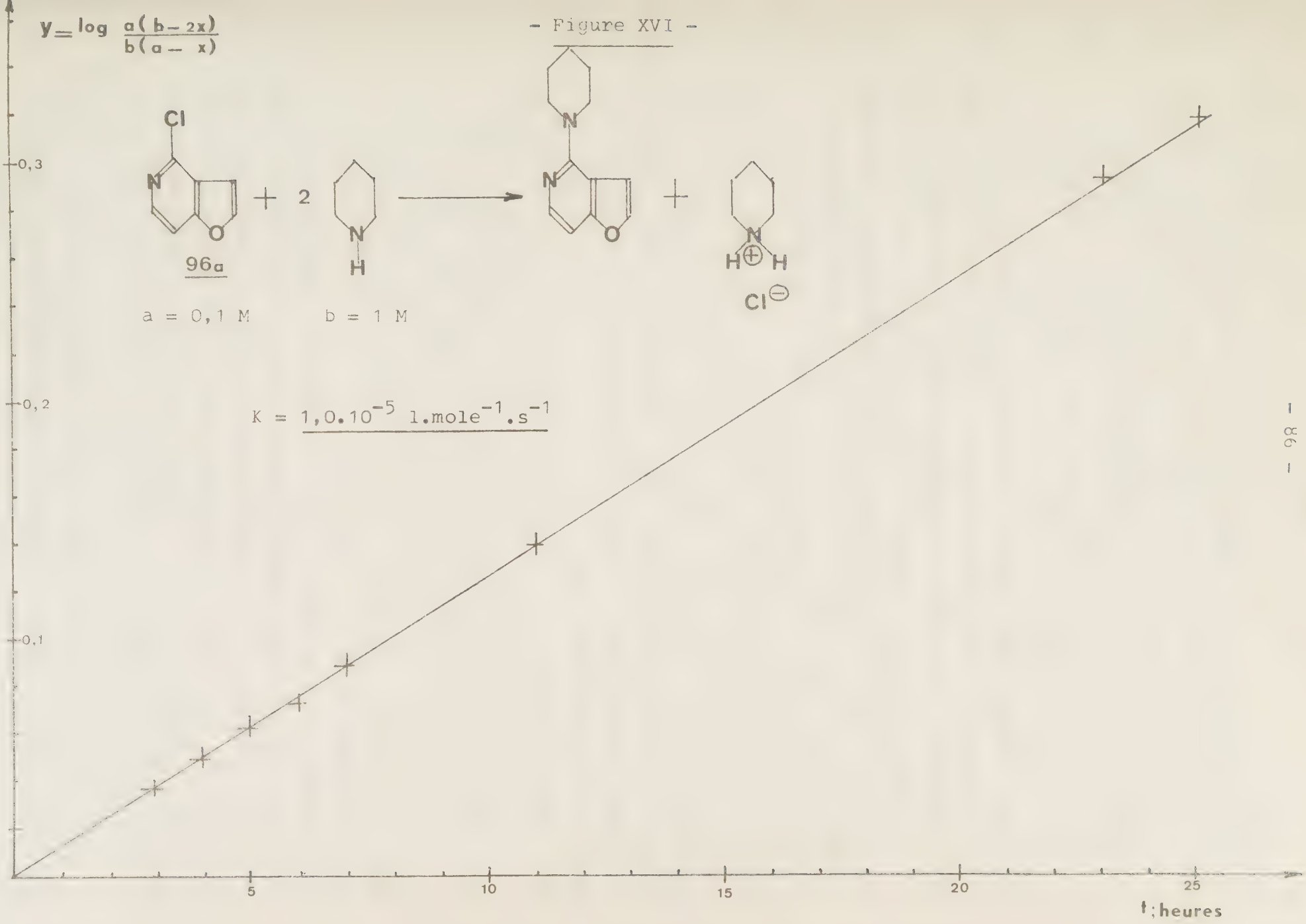
- Figure XVI -

$y = \log \frac{a(b-2x)}{b(a-x)}$




a = 0,1 M  b = 1 M

$K = \underline{1,0.10^{-5}\ l.mole^{-1}.s^{-1}}$



réaction.
Cette différence de comportement peut vraisemblablement être expliquée par la moindre basicité de la furopyridine 96a par rapport à celle de l'aza-5 indole 47a. La basicité diminuant, l'effet de catalyse acide par le chlorhydrate de pipéridine formé se trouve probablement atténué.
Quoiqu'il en soit, on détermine une constante de vitesse égale à $1,0.10^{-5}$ $l.mole^{-1}.s^{-1}$.
Le noyau furanne apporte donc un facteur d'accélération égal à 20 par rapport au noyau N-méthylpyrrole dans le système des chloro-2 pyridines condensées à des hétérocycles pentagonaux.

Nous avons vu que la présence d'un substituant nitro en 3, multipliait par 1600 la constante de vitesse relative à l'aza-5 indole 47a, on peut donc s'attendre à une réaction extrêmement rapide lorsque l'on fait réagir la dinitro-2,7 chloro-4 furo [3,2-c] pyridine 97 avec la pipéridine.
En effet, nous avons constaté qu'à 23°, dans le méthoxy-2 éthanol et avec des paramètres a et b égaux à 0,01 M et 0,02 M le degré d'avancement de la réaction est supérieur à 95% en moins de deux minutes. L'accélération amenée par la présence de deux groupements nitro se chiffre donc par un facteur supérieur à 775 000 par rapport à la furopyridine 96a.

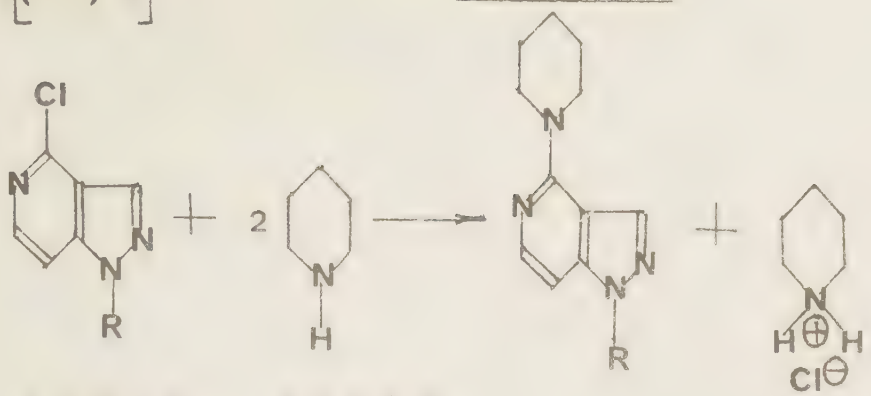
C)- Etude cinétique de la substitution nucléophile par la pipéridine des phényl-1 chloro-4 1H pyrazolo[4,3-c]pyridine 147a et benzyl-1 chloro-4 1H pyrazolo[4,3-c]pyridine 147b.

Nous avons opéré à la même température et avec le même solvant que dans les cas précédents. Les paramètres a et b sont égaux dans les deux cas à 0,1 M et 0,2 M.
Les graphes des fonctions Y = f(t) représentés dans le tableau XVII sont des droites jusqu'au moment où nous avons arrêté l'étude de la réaction. Dans le cas du composé 147a la réaction a été suivie jusqu'à un degré d'avancement égal à 62%, et dans celui du composé 147b jusqu'à 81%. Les constantes de vitesse pour ces composés 147a et 147b sont respectivement égales à $3,8.10^{-4}$ et $2,5.10^{-4}$ $l.mole^{-1}.s^{-1}$.

Pour terminer ce travail, nous y avons inclu l'étude de la substitution nucléophile par la pipéridine de la chloro-2 pyridine

$y = \frac{1}{2}\left[\frac{1}{(a-x)} - \frac{1}{a}\right]$

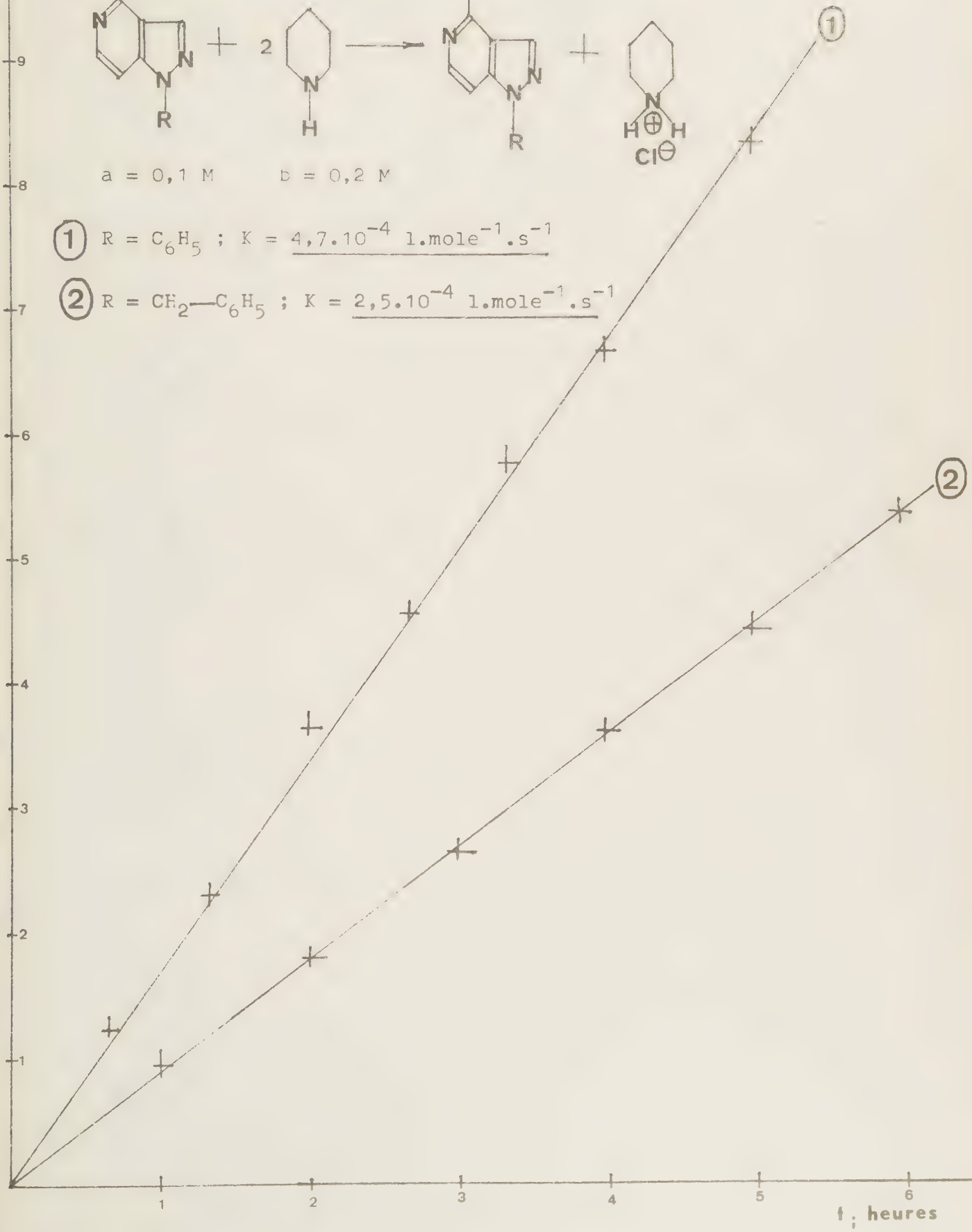
- Tableau XVII -



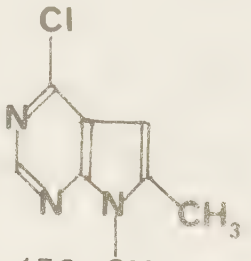

a = 0,1 M  b = 0,2 M

(1) R = $C_6H_5$ ; K = $4,7.10^{-4}$ $l.mole^{-1}.s^{-1}$

(2) R = $CH_2$—$C_6H_5$ ; K = $2,5.10^{-4}$ $l.mole^{-1}.s^{-1}$



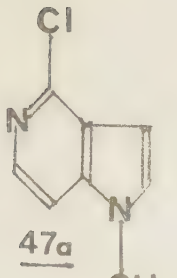
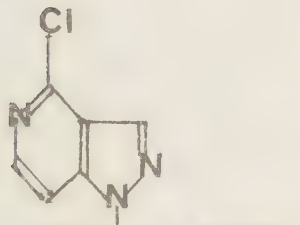
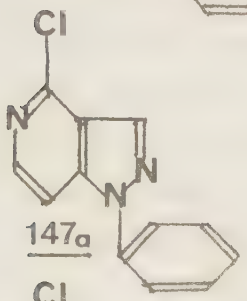
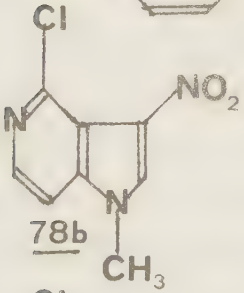
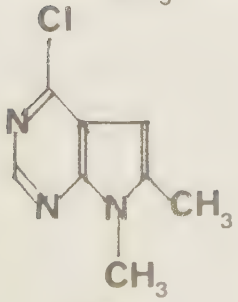
et de la diméthyl-6,7 chloro-4 pyrrolo[2,3-d]pyrimidine 156 préparée dans notre laboratoire pour une autre étude (17).




156

En opérant à 100° et dans le méthoxy-2 éthanol, nous avons déterminé une constante de vitesse égale à $9,1.10^{-7}$ $l.mole^{-1}.s^{-1}$ pour la chloro-2 pyridine et à $2,5.10^{-3}$ $l.mole^{-1}.s^{-1}$ pour la pyrrolopyrimidine 156.
En ce qui concerne la chloro-2 pyridine COPPENS et Coll indiquent pour une température de 100° et en utilisant le méthanol comme solvant une constante de vitesse égale à $8,60.10^{-7}$ $l.mole^{-1}.s^{-1}$ (75)

Afin de comparer aisément les résultats de ces différentes études cinétiques, nous avons fait figurer dans le tableau XVIII les constantes de vitesse relative, des dérivés chlorés étudiés, en prenant comme unité la valeur de la constante de vitesse de la chloro-2 pyridine.

| | K relatif (100°) |
|---|---|
|  47a | 0,58 |
| | 1 |
| 96a | 11 |
|  147b | 275 |
|  147a | 418 |
|  78b | 923 |
|  156 | 2 750 |

- Tableau XVIII -

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les études cinétiques precedentes ont été realisees en utilisant des réactifs purifiés :

a) La pipéridine PROLABO a été séchée sur potasse, puis après filtration a été rectifiée sur une colonne à distiller de VIGREUX de 50 cm de longueur et de 2 cm de diamètre. Nous avons recueilli la fraction $Eb_{760}$ = 106-107°.

b) Les dérivés chlorés ont eté chromatographiés en phase vapeur pour contrôler leur pureté.

c) Le méthoxy-2 éthanol PROLABO a été utilisé tel quel.

d) La D.M.F PROLABO a été rectifiée et nous avons recueilli la fraction $Eb_{760}$ = 153°.

e) Le phénol MERCK a été distillé sur poudre de zinc à $Eb_{760}$ = 182°

f) Le chlorhydrate de pipéridine a été recristallisé deux fois dans l'éthanol: F = 244°.

Nous avons ensuite préparé à 20° dans une fiole jaugée de 100 $cm^3$ une solution 0,2 M dans le méthoxy-2 éthanol du dérivé chloré à étudier, et dans une fiole jaugée de 500 $cm^3$ une solution de pipéridine dans le même solvant, à la concentration 2 M.
Nous avons alors additionné en dessous de 0° 50 $cm^3$ de la solution de pipéridine à 50 $cm^3$ de la solution du dérivé chloré, et agité vivement ce mélange pendant deux minutes.
Puis nous avons prélevé des quantités d'environ 12 $cm^3$ de la solution résultante, que nous avons placées dans des tubes à essais de 20 $cm^3$. Après avoir été scellés à la flamme ces tubes ont été portés dans un bain marie thermostaté à 100° ± 0,5°.
A intervalles de temps déterminés ces tubes ont été retirés du bain marie, puis refroidis à - 10° et ouverts.
Nous avons alors prélevé dans ces tubes 10 $cm^3$ de solution, et les ions $Cl^-$ contenus dans ce volume ont été dosés par la méthode de CHARPENTIER-VOLHARD modifiée par CADWELL et MOYER (76).

Nous avons suivi en tous points le procédé décrit par ces deux derniers auteurs.

A ces 10 $cm^3$ de solution placés dans un Erlenmeyer de 100 $cm^3$, on ajoute 5 $cm^3$ d'acide nitrique 6N preparé à partir du produit PROLABO RP d = 1,38, puis 20 $cm^3$ d'une solution de nitrate d'argent 0,01 M ou 0,05 M suivant le degre d'avancement de la reaction; Après avoir bien agite, on ajoute 5 $cm^3$ de nitrobenzène rectifié, puis 1 $cm^3$ d'une solution saturee d'alun de fer et d'ammonium PROLABO RP, à laquelle a été ajoutée une solution d'acide nitrique PROLABO RP d = 1,38 jusqu'à apparition d'une teinte jaune verdâtre. En utilisant une burette de 25 $cm^3$ on additionne ensuite goutte à goutte et sous bonne agitation, une solution de thiocyanate d'ammonium de même titre que le nitrate d'argent précédemment ajouté. On arrête l'addition lorsqu' apparait une teinte beige-rosé persistante. La lecture du volume ajouté permet de déterminer la concentration correspondante en ions $Cl^-$.

Détermination du Pk du chlorhydrate du méthyl-1 chloro-4 aza-5 indole 155

Le méthyl-1 chloro-4 aza-5 indole 47a étant une base trop faible pour être titrée potentiométriquement par des solutions d'acide chlorhydrique, nous avons déterminé le Pk de l'acide conjugué 155. Ce chlorhydrate 155 a été préparé en faisant réagir l'acide chlorhydrique gazeux sur une solution alcoolique du dérivé chloré 47a, après évaporation du solvant, nous avons recristallisé le chlorhydrate formé dans l'éthanol, on obtient ainsi des petits cristaux incolores qui se décomposent par chauffage.
On a préparé ensuite une solution aqueuse 0,0082 M de ce chlorhydrate, et l'on a dosé potentiométriquement 20 $cm^3$ de cette solution par une solution de soude 0,1 M. Ce titrage a été effectué à 23°.
Par lecture du PH de la solution sur la courbe de titration (figure XIX) au point de demi neutralisation on obtient une valeur du Pk égale à 3,8 soit un Pk pour la base conjuguée de 10,2.

Tosylate du di méthyl-1,5 chloro-4 aza-5 indole 154

On mélange 1,1 g de methyl-1 chloro-4 aza-5 indole 47a, 3,7 g de méthyl para toluenesulfonate et 140 $cm^3$ d'acétone, et chauffe

- Tableau XIX -



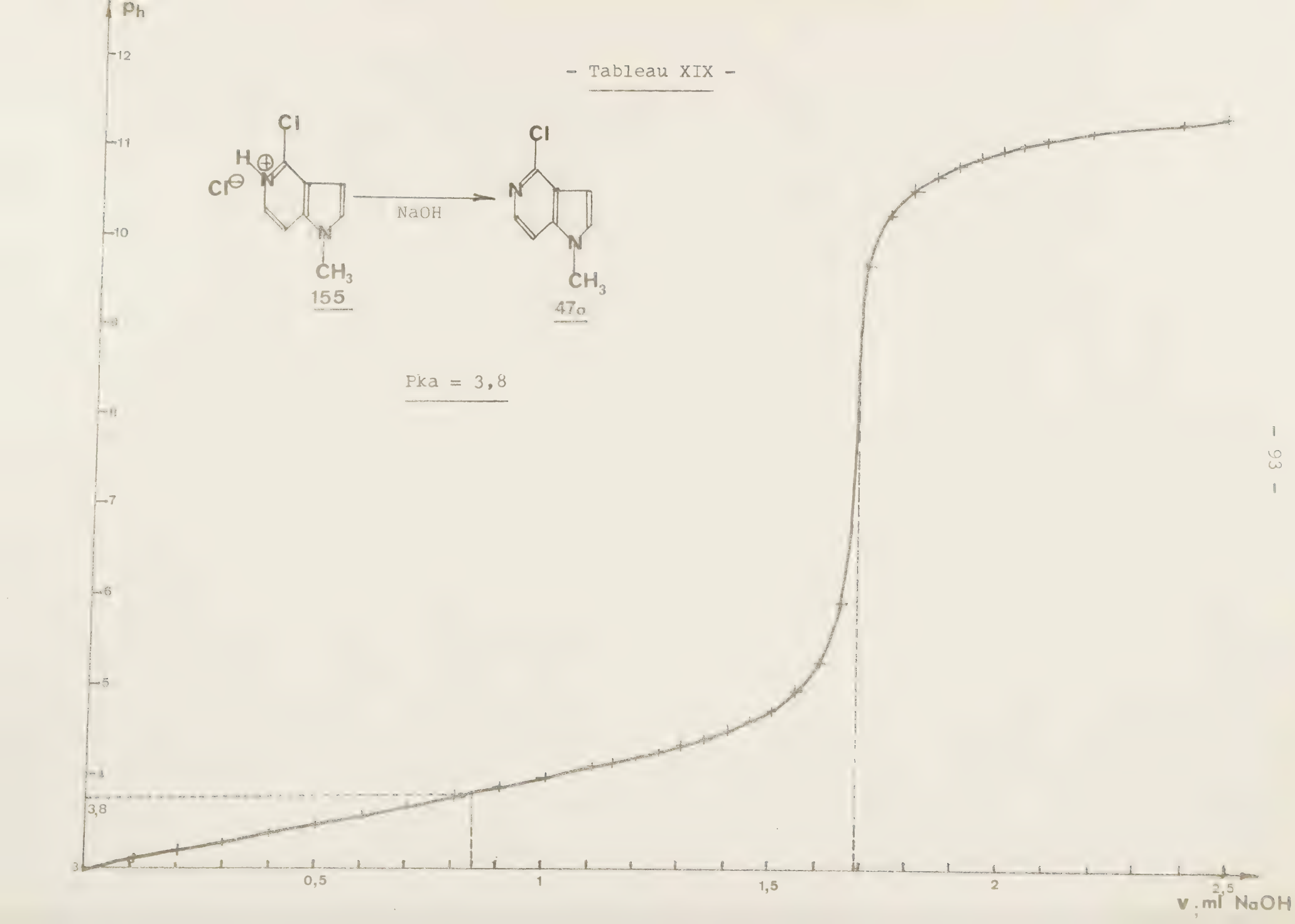

155

NaOH




47o

Pka = 3,8



l'ensemble au reflux pendant 24 h. On refroidit et essore le solide formé, ce qui fournit 1,1 g(47%) de petits cristaux incolores qui fondent à 186-188°.

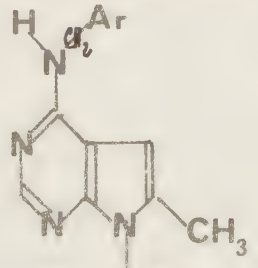
| Analyse | $C_{16}H_{17}ClN_2O_3S = 352$ |
|---|---|
| Calc | % C 54,46 ; H 4,82 ; N 7,94 ; Cl 10,07 ; S 9,08 |
| Tr | % C 54,18 ; H 4,83 ; N 7,80 ; Cl 10,05 ; S 8,91 |

# - C H A P I T R E  V -

## - RESULTATS DES ETUDES BIOLOGIQUES EFFECTUEES AVEC CERTAINS DES COMPOSES SYNTHETISES -

### A)- Activité antimitotique in vitro de quelques déazaanalogues de purines synthétisés.

Une méthode générale de synthèse des furo-, thieno-, et pyrrolo [2,3-d] pyrimidines ayant été mise au point dans notre laboratoire (17 et 77), une étude de ces composés sur les cellules de hamster en culture a permis de montrer que certaines pyrrolo [2,3-d] pyrimidines manifestent des propriétés cytotoxiques appréciables.
L'étude systématique des relations entre la structure et l'activité parmi les dérivés des pyrrolo [2,3-d] pyrimidines a mis en évidence le fait que les produits les plus actifs sont ceux qui comportent à la fois des groupements arylméthyle et arylméthylamino sur les positions correspondant respectivement aux sommets 9 et 6 des purines. (78)
Les propriétés cytotoxiques des arylméthylamino-4 arylméthyl-7 pyrrolo [2,3-d] pyrimidines 157 se manifestent en bloquant les




157 $CH_2$—Ar

cellules en métaphase, au même titre que la colchicine, mais cette activité ne semble pas se retrouver in vivo.
Il était donc intéressant de savoir si de telles propriétés se retrouvaient chez les composés du même type que nous avons préparés, et si l'activité éventuelle était exaltée ou au contraire amoindrie.

Parmi les nombreux dérivés préparés au cours de ce travail, les quatre composés suivants:
méthyl-1 benzylamino-4 aza-5 indole 62 ; benzyl-1 benzylamino-4 aza-5 indole 76 ; phényl-1 benzylamino-4 1H pyrazolo[4,3-c]pyridine 153a et benzyl-1 benzylamino-4 1H pyrazolo[4,3-c]pyridine 153b, ont été testés pour leurs propriétés cytotoxiques potentielles, et les résultats enregistrés sont résumés dans le tableau XX ci-dessous.

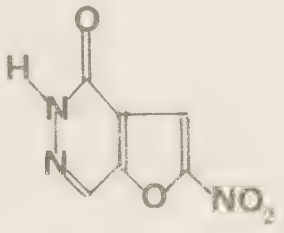
- Tableau XX -

| N° | Activité sur les cellules de hamster |
|---|---|
| 62 | Aucune activité jusqu'à la concentration de 200 µ mole/l |
| 76 | Inhibe totalement la croissance des cellules à la concentration de 50 µmole/l |
| 153a | Aucune activité jusqu'à la concentration de 200 µmole/l |
| 153b | Inhibe totalement la croissance des cellules à la concentration de 5 à 10 µmole/l |

On constate donc que l'activité cytotoxique manifestée par certains dérivés des pyrrolo[2,3-d]pyrimidines se retrouve pour les composés comportant les mêmes substituants, mais dérivés d'autres séries hétérocycliques. L'activité est cependant 25 fois plus faible dans le cas de l'aza-5 indole 76, et seulement moitié moindre dans celui de la pyrazolopyridine 153b.
On remarque par ailleurs que les dérivés de ces deux séries , substitués en position 1 par des groupements autres qu'arylméthyle sont tout aussi inactifs que leurs analogues dérivés des pyrrolo[2,3-d]pyrimidines, et comme pour ces derniers, les composés 76 et 153b sont malheureusement inactifs in vivo.
On peut conclure de ces résultats que l'activité cytotoxique manifestée par ces différents analogues des purines varie relativement peu en fonction de la nature du noyau support, et qu'elle dépend beaucoup plus de la présence des substituants arylméthyle et arylméthylamino sur les positions voulues.

B)- Activité cytotoxique et bactéricide de la dinitro-2,7 dihydro-4,5 oxo-4 furo[3,2-c]pyridine 23 et de la chloro-4 dinitro-2,7 furo[3,2-c]pyridine 97

Lors d'un précédent travail réalisé dans notre laboratoire, et consacré à l'étude d'une nouvelle méthode de synthèse des furo[2,3-d]pyridazines (79), un nouvel analogue cyclique de la nitrofurazonne 24 a été obtenu. Il s'agit de la nitro-2 oxo-4 dihydro-4,5 furo[2,3-d]pyridazine 158. Ce composé inhibe totalement la croissance des cellules cancéreuses humaines K.B. à la dose de 1 $\gamma/cm^3$, et de plus il présente des propriétés antibactériennes appréciables, puisqu'il est actif à des doses de 1 à 5 $\gamma/cm^3$ à la fois sur le colibacille, sur Staphylococus Auréus, sur Salmonella Typhi, et sur Shigella Flex Neri.




158

C'est la raison pour laquelle nous avons fait tester le composé dinitré 23 et son dérivé chloré 97, d'une part pour leurs éventuelles propriétés cytotoxiques, et d'autre part comme agents antibactériens.

Ces composés n'ont pas encore eté testés sur les cellules K.B., cependant, ils ont été essayés sur les cellules de hamster en culture, et tous deux ne commencent à manifester des propriétés cytotoxiques sur les dites cellules qu'à des concentrations supérieures à 100 $\gamma/cm^3$. En revanche, en ce qui concerne les propriétés antibactériennes de ces produits, l'un et l'autre inhibent la croissance d'Eschérichia Coli, Staphylococcus auréus, et Candida Albicans à des doses comprises entre 2 et 10 $\gamma/cm^3$ pour Eschérichia Coli, et 5 à 20 $\gamma/cm^3$ pour les deux autres germes infectieux.

Le composé 23 a fait l'objet d'une recherche plus approfondie

dans ce domaine. Il s'est avéré actif sur toute une gamme de germes type colibacille, ainsi que sur des microorganismes d'autres familles tels que: Klebsiella, Staphylocoque doré et Streptocoque hémolytique.
Ce composé a été essayé chez le chien et le singe, et malheureusement, les résultats enregistrés indiquent qu'il ne s'élimine pas par voie urinaire sous forme active, et qu'il n'est pas par conséquent utilisable chez l'homme.

## PARTIE EXPERIMENTALE

A)- Les essais sur les cellules de hamster en culture ont été effectuées à l'Institut du Radium dans le service du Dr MONTAGNIER.

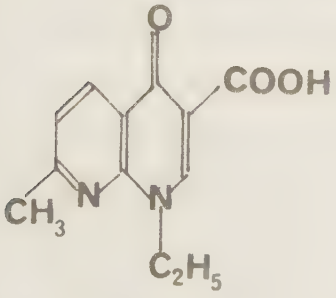
La détermination des effets biologiques a été faite sur des clones de la lignée permanente de fibroblastes de hamster BHK21/13, en particulier, sur le subclone C13/8 non transformé, le clone RB12, transformé par un virus oncogène à RNA et le clone Py39, transformé par un virus oncogène à DNA (polyome). Les cellules des clones C13/8 et Py39 sont fibroblastiques, les cellules du clone RB12 sont rondes ou épithélioïdes. Des cultures de fibroblastes humains (souche 809) ont été utilisées.

Deux types d'effets ont été étudiés:

L'effet sur la courbe de croissance, par mesure du nombre de cellules de cultures ensemencées avec un nombre de cellules ($10^5$/ boite de Pétri de 35 m/m) à différents temps après addition de l'inhibiteur.

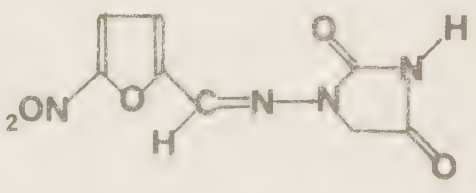
Les effets cytologiques: au contraste de phase à l'état vivant
après coloration par le colorant de Giemsa.

B)- Les essais bactériologiques ont été effectués par l'intermédiaire de l'A.N.V.A.R. par le C.E.R.M. à RIOM dans les conditions habituellement utilisées pour ce type d'étude, et en comparant les activités à celles de produits commerciaux pris comme témoins, tels que le Négram 159, le Nibiol 160 et la Furadoine 161.




159

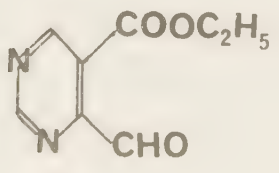
160



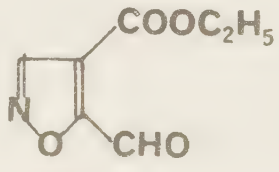

161

# C O N C L U S I O N S

Les objectifs que nous nous étions fixés initialement ont été réalisés en grande partie. En effet, nous avons mis au point une nouvelle méthode générale d'accolement d'un cycle pyridine fonctionnel à divers hétérocycles pentagonaux, tels que pyrrole, furanne, et pyrazole. Nous nous sommes limités à ces trois cas, mais il est pratiquemment certain que disposant d'hétérocycles porteurs de fonctions aldéhyde et ester en $\alpha$ l'une par rapport à l'autre, nous aurions pu accéder aux pyridines condensées correspondantes. Par exemple, nous pensons qu'elle sera applicable aux aldéhydes esters 162 et 163, qui devraient nous permettre




162




163

d'accéder ultérieurement aux pyrido[4,3-d]pyrimidines et aux isoxazolo[4,5-d]pyridines.

Notre méthode de synthèse est la seule, avec celle d'ELOY et DERYCKERE, qui permette de préparer des chloro-2 pyridines condensées à des hétérocycles variés. Elle présente sur cette dernière l'avantage d'être univoque. En effet, dans la méthode des auteurs précités, si les vinylisocyanates précurseurs du cycle pyridine comportent des positions $\alpha$ et $\alpha'$ libres de tout substituant, l'hétérocyclisation peut intervenir sur l'une ou l'autre de ces positions et conduire à deux séries de composés isomères.
De plus, l'accès aux hétérocycles formylés est quelquefois difficile, et le rendement global de la réaction par rapport aux matières premières mises en oeuvre est presque toujours inférieur à celui que nous obtenons en appliquant notre propre méthode.
Aussi, loin de faire double emploi, ces deux méthodes se complètent puisque dans certains cas, l'une est préférable à l'autre.

Par exemple, il est plus avantageux de préparer certaines furo [3,2-c] pyridines selon ELOY et DERYCKERE, mais l'accès aux pyrazolo [4,3-c] pyridines semble plus facile si l'on utilise la méthode mise au point au cours de ce travail.

Dans cette synthese, deux échecs ont cependant été enregistrés, il s'agit de la préparation des aza-5 indoles et des pyrazolo [4,3-c] pyridines non substitués sur leur atome d'azote en position 1, mais il faut signaler qu'ELOY et DERYCKERE n'ont décrit aucun composé de ce type et ont donc très probablement enregistré un échec du même genre.

La synthèse des aza-5 indoles, des furo [3,2-c] pyridines, et des pyrazolo [4,3-c] pyridines a été résumée dans les tableaux I, XI et XII. Dans ces trois cas le schéma réactionnel est le même, et les conditions expérimentales sont transposables d'une série à l'autre.

Les chloro-2 pyridines condensées ainsi obtenues rendent accèsibles un très grand nombre de composés nouveaux. Nous avons illustré quelques unes de ces possibilités en effectuant des substitutions nucléophiles diverses, et dans certains cas nous avons étudié la cinétique de ces réactions.
De cette étude nous avons conclu que :

1/- Si l'accolement d'un cycle N-méthylpyrrole à la chloro-2 pyridine ne modifie guère sa réactivité vis à vis de la pipéridine, l'accolement d'un cycle furanne et d'un cycle N-phénylpyrazole la multiplie par un facteur respectivement égal à 20 et à 720.

2/- La vitesse des réactions de substitutions nucléophiles est accélérée dans les solvants acides, et des phénomènes d'autocatalyse acide peuvent avoir lieu.

3/- Des groupements très électroattracteurs tel que le groupement nitro augmentent considérablement la vitesse des substitutions nucléophiles.

4/- A la lumière des résultats precédents, nous avons montré qu' une substitution aussi difficile que celle du méthyl-1 chloro-4 aza-5 indole 47a par la ~~pipéridine~~ aniline est réalisée très facilement si l'on fait réagir la forme chlorhydratée ~~de ce dernier~~ du composé 47a.

En ce qui concerne les essais biologiques, nous avons enregistré des résultats positifs dans les deux domaines qui nous intéressaient, à savoir la recherche de nouveaux composés cytotoxiques et de nouveaux composés bactéricides.

1/- les benzyl-1 benzylamino-4 aza-5 indole 76 et benzyl-1 benzylamino-4 1H pyrazolo[4,3-c]pyridine 153b ont été testés sur les cellules de hamster en culture. Ils inhibent totalement la croissance de ces cellules à des concentrations respectivement égales à 50 et 5 µ mole/l. Malheureusement, ils sont inactifs in vivo.
Joint à une étude antérieure concernant les relations entre la structure et l'activité antimitotique d'analogues de purines, le présent travail a permis de mettre en évidence le rôle prépondérant, joué dans l'apparition de l'activité en question, par les substituants arylméthyle et arylméthylamino fixés sur les positions correspondant respectivement aux sommets 9 et 6 des purines. La nature du noyau support ne fait que moduler l'intensité de l'activité, alors qu'elle se manifeste pour tous les analogues des purines qui portent les dits substituants.

2/- La dinitro-2,7 dihydro-4,5 furo[3,2-c]pyridine 23 a montré une activité antibactérienne intéressante puisqu'elle inhibe la croissance d'Eschérichia Coli à des doses de l'ordre de 5 $\gamma/cm^3$, et qu'elle est également active sur d'autres germes infectieux tels que le staphylocoque et le streptocoque. Malheureusement, elle ne s'élimine pas sous forme active par voie urinaire, et ce fait a entrainé l'intérruption des études la concernant.

=-=-=-=-=-=-=

Dans ce travail,

Tous les points de fusion ont été pris au microscope à platine chauffante et ne sont pas corrigés.

Les spectres de RMN ont été enregistrés dans le service du Professeur JULLIEN, à Orsay, que nous remercions à cette occasion. Ils ont été pris avec un spectrometre Varian A 60, le tétraméthylsilane étant pris comme référence zéro.

Les spectres IR ont été enregistrés par M^me^ ANDRE-LOUISFERT, sur un spectrometre Perkin-Elmer double faisceau, modèle 21, muni d'un prisme de NaCl. Les produits liquides ou fondant en dessous de 100° ont été étudiés entre deux lamelles de NaCl, éventuellement après fusion et recristallisation. Les autres l'ont été après pastillage, à raison de 1 mg de substance pour 600 mg de KBr. L'intensité des bandes d'absorption est exprimée par les symboles suivants: TF: très forte ; F: forte ; M: moyenne.

# B I B L I O G R A P H I E

(1)- G.B. ELLION, E. BURGI et G.H. HITCHINGS, J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 411

(2)- G.B. ELLION, S. SINGER et G.H. HITCHINGS, Ann. New. York. Acad. Sci., 1954, 60, 200

(3)- W.W. SUTOW, M.E. HAGGAR, R.I. BLATTNER, F.S. PORTER, E. BERGSAGEL et K.M. GRIFFITH, J. Pédiat., 1962, 61, 693

(4)- E. FREI, Blood., 1961, 18, 431

(5)- R.H. HEYN, C.A. BRIBAKER, J.H. DURCHENAL, H.G. CRAMBLETT et J.A. WOLFF, Blood., 1960, 15, 350

(6)- J.H. DURCHENAL, Med. Clin. N. Amer., 1956, 40, 935

(7)- M.L. MURPHY, T.C. TAN, R.R. ELLISON, D.A. KARNOFSKI et J.H. DURCHENAL, Proc. Am. Ass. Cancer. Res., 1955, 2, 36

(8)- B.E. HALL, F. WILLET, D.R. HALES, T.V. FEICHTMEIR, R.W. JERNER et J. FRANCO, Proc. Am. Ass. Cancer. Res., 1957, 2, 210

(9)- R.K. ROBINS, J. Med. Chem., 1964, 7, 186

(10)- I.H. KRAKOFF, et R.L. MEYER, J. Am. Med. Assoc., 1965, 193, 89

(11)- G.W. KIDDER, V.C DEWEY, R.E. PARKS, J.R. et G.L. WOODSIDE, Sciences., 1949, 109,511

(12)- Mêmes auteurs, Cancer.Research., 1951, 11, 204

(13)- F. SORMS et J. VESELY, Expériencia., 1961, 17, 355

(14)- D. SHAPIRO, R.WEISS et A. GELLHORN, Cancer., 1950, 3, 896

(15)- K. ANZAI, G. KANAMURA et S. SUSUKI, J. Antibiotics. Tokio., 1957, 10a, 201

(16)- S.P. OWEN et C.G. SMITH, Can. Chemiothérapy. Rep., 1964, 36, 19

(17)- E. BISAGNI, J.P. MARQUET et J. ANDRE-LOUISFERT, Bull. Soc. Chim. 1969, 4338

(18)- E.R.B. SHANMUGASUNDARAM et P.S. SHARMA, Currents. Sci. India., 1957, 26, 13

(19)- G.W. KIDDER et V.C. DEWEY, Biochim. Biophys. Acta., 1955, 17, 228

(20)- T.K. ADLER et A. ALBERT, J. Med. Chem., 1963, 6, 480

(21)- E. BISAGNI, J.D. BOURZAT et J. ANDRE-LOUISFERT, Thétrahédron., 1970, 26, 2087

(22)- A.R. KATRITSKI et A.J. BOULTON, Advances in hétérocyclic chemistry, Académic Press, New York-London, Vol 9, 1968, R.E. WILLETTE, p 26

(23)- S. OKUDA et M.M. ROBISON, J. Org. Chem., 1959, 24,1008
(24)- R.P. LORENZ, B.F. TULLAR, C.F. KOELSCH et S. ARCHER, J. Org. Chem., 1965,30,2531
(25)- K. MOLLER et O. SUS, Ann., 1958, 612, 153
(26)- W. HERZ et S. TOCKER, J. Am. Chem. Soc., 1957, 77, 6353
(27)- S. PIETRA et G. TACCONI, Il Farmaco, Ed. Scient., 1964, 19, 741
(28)- L.N. YAKHONTOV, M.Ya. URITSKAYA et M.V. RUBSTOV, Khim. Gétérotsikl. Soedin., 1965, 918 ; C.A. 1966, 64, 17563
(29)- L.N. YAKHONTOV, V.A. AZIMOV et E.I. LAPAN, Tétrahedron. Letters., 1969, 1909
(30)- F. ELOY et A. DERYCKERE, Helvética. Chimica. Acta., 1970, 53, 645
(31)- E. BISAGNI, J.P. MARQUET et J. ANDRE-LOUISFERT, Bull. Soc. Chim., 1968, 637
(32)- K. SHOFIELD, Hétéroaromatic nitrogen compounds, Pyrroles and pyridines, Butterworth, London, 1967, p 92 à 94
(33)- P. MIRONE, et V. LORENZELLI, Annali. Chim., 1958, 48, 72
(34)- H. FISHER et H. ORTH, Die Chemie des pyrrols, Vol I p 253
(35)- W.E FARHAM et C.D. WRIGHT, J. Org. Chem., 1957, 22, 1473
(36)- H. KING et E. STILLER, J. Chem. Soc., 1937, 466
(37)- K.B. de ROOS et C.A. SALEMINK, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas., 1969, 88, 1263
(38)- J.D. BOURZAT et E. BISAGNI, Bull. Soc. Chim., 1971, 5, 1727
(39)- J.A. ELDVIGE et R.G. FOSTER, J. Chem. Soc., 1964, 981
(40)- M. ROBBA, M.C. ZALUSKI, B. ROQUES et M. BONHOMME, Bull. Soc. Chim., 1969, 4004
(41)- T. KAMETANI, Y. ITO et H. ISAKA, J. Pharm. Soc. Japan., 1954, 74, 1298 ; C.A. 1955, 49, 15896c
(42)- W. HERZ et S. TOCKER, J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 3554
(43)- T. KAMETANI, Y. NOMURA, et K. MORITA, J. Pharm. Soc. Japan., 1956, 76, 652 ; C.A. 1957, 51, 403h
(44)- M. DESCAMPS et F. BINON, Bull. Soc. Chim. Belges., 1962, 71, 579
(45)- S.J. DAVIS, J.A. ELVIGE et A.B. FOSTER, J. Chem. Soc., 1967, 3638
(46)- L.N. YAKHONTOV, M.Ya. URITSKAYA, E.I. LAPAN et M.V. RUBSTOV Khim. Gétérotsikl. Soedin., 1968, 1, 18
(47)- L.N. YAKHONTOV et E.I. LAPAN, Khim. Gétérotsikl. Soedin., 1970, 1, 27

(48)- F. ELOY et A. DERYCKERE, J. Hétérocycl. Chem., 1971, 8, 57
(49)- C.E. CASTRO, E.J. GAUGHAN et D.C. OWSLEY, J. Org. Chem., 1966, 31(12), 4071
(50)- S.A. MLADENOVIC et C.E. CASTRO, J. Hétérocycl. Chem., 1968, 5(2), 227
(51)- K. SCHOFIELD, Hétéroaromatic nitrogen compounds, Pyrroles and Pyridines, Butterworth, London, 1967, p 173
(52)- F. ELOY et A. DERYCKERE, Bull. Soc. Chim. Belges., 1970, 79, 407
(53)- E. BISAGNI, J.P. MARQUET, J.D. BOURZAT, J.J. PEPIN, et J. ANDRE-LOUISFERT, Bull. Soc. Chim., 1971, 4041
(54)- L. MAVOUNGOU-GOMES, Bull. Soc. Chim., 1967, 1753, 1758, 1764
(55)- G. LHOMMET, H. SLIWA, P. MAITTE, C.R. Acad. Sci. Ser C., 1971, 272(26), 2197
(56)- A. MICHAELIS, Ann., 1909, 366, 324
(57)- G.M. BADGER et R.P. RAO, Australian. J. Chem., 1965, 18(3), 379
(58)- A. DORNOW et H. v PLESSEN, Chem. Ber., 1966, 99(1), 244
(59)- S. HUNIG et G. KOBRICH, Ann., 1958, 617, 181
(60)- R. v ROTHENBURG, Chem. Ber., 1894, 27, 685
(61)- E.C. TAYLOR et K.S. HARTKE, J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 2452
(62)- T. SATO, J. Org. Chem., 1959, 24, 963 / et 2456
(63)- M.D. NAIR, S.R. MEHTA et S.M. KALBAG, Indian. J. Chem., 1967, 5(10), 464
(64)- S. SUGASAWA et N. YONEDA, Brevet japonais, 1958, 8675, 27 Sept, C.A. 1960, 54, 5706e
(65)- F. ELOY et A. DERYCKERE, Chimie. Thérapeutique., 1971, 1, 1
(66)- R.G. JONES et C.W. WHITEHEAD, J. Org. Chem., 1955, 20, 1342
(67)- L. BAUER et C.S. MAHAJANSHETTI, J. Hétérocycl. Chem., 1967, 4, 325
(68)- J. ELGUERO, R. JACQUIER et H.C.N. TIEN-DUC, Bull. Soc. Chim., 1966, 3727
(69)- L.G. TENSMEYER et C. AINSWORTH, J. Org. Chem., 1966, 31, 1878
(70)- L. BAUER, D. DHAWAN et C.S. MAHAJANSHETTI, J. Org. Chem., 1966, 31, 2491
(71)- A.N. KOST et R.S. SAGITULLIN, Vestnik. Moskov. Uni. Sci. Nat. Mekhan. Astron. Fiz i Khim., 1959, 14,(1), 225
C.A. 1959, 53, 21 893
(72)- B. JOHNSON et L.A. MIKESKA, J. Am Chem. Soc., 1919, 41, 812

(73)- A.R. KATRITSKY et A.J. BOULTON, Advances in Hétérocyclic Chemistry, Académic Press, New York-London, Vol 4, 1965, R.G. SHEPHERD et J.L. FEDRICK, p 145

(74)- N.B. CHAPMAN et D.Q. RUSSEL-HILL, J. Chem. Soc., 1956, 1563

(75)- G. COPPENS, F. DECLERCK, C. GILLET et J. NASIELSKI, Bull. Soc. Chim. Belges., 1963, 72, 572

(76)- J.R. CADWELL et H.V. MOYER, Ind. Eng. Chem. Anal. Ed., 1935, 7, 38

(77)- J.P. MARQUET, J. ANDRE-LOUISFERT et E. BISAGNI, Bull. Soc. Chim., 1969, 12, 4344

(78)- J.P. MARQUET, L. MONTAGNIER, J. GRUEST, J.D. BOURZAT, J. ANDRE-LOUISFERT et E. BISAGNI, Chimie. Thérapeutique., 1971, 6, 427

(79)- J.P. MARQUET, E. BISAGNI et J. ANDRE-LOUISFERT, Chimie. Thérapeutique., 1968, 5, 348

# - TABLE DES MATIERES -

P

INTRODUCTION ..... 1

CHAPITRE I - Synthèse et étude des aza-5 indoles .... 6
A)- Nomenclature ..... 6
B)- Exposé des travaux antérieurs ..... 6
C)- Synthèse des chloro-4 aza-5 indoles ..... 9
D)- Etude de la substitution nucléophile des aza-5 indoles ..... 12
E)- Etude de la substitution électrophile des aza-5 indoles ..... 16
F)- Etude spectrographique IR des aza-5 indoles ..... 17
G)- Etude spectrographique RMN des aza-5 indoles .... 19
- Partie expérimentale ..... 21

CHAPITRE II - Synthèse et étude des furo[3,2-c]pyridines 36
A)- Nomenclature ..... 36
B)- Exposé des travaux antérieurs ..... 36
C)- Synthèse des oxo-4 dihydro-4,5 furo[3,2-c]pyridines 38
D)- Etude de la nitration de l'oxo-4 dihydro-4,5 furo[3,2-c]pyridine 94a ..... 38
E)- Etude de la chloration des furopyridones obtenues . 41
F)- Etude de la substitution nucléophile des furo[3,2-c]pyridines ..... 41
G)- Etude spectrographique RMN des furo[3,2-c]pyridines 42
- Partie expérimentale ..... 44

CHAPITRE III - Synthèse et étude des pyrazolo[4,3-c] pyridines ..... 54
A)- Nomenclature ..... 54
B)- Exposé des travaux antérieurs ..... 54
C)- Synthèse des formylcarbéthoxypyrazoles ..... 57
D)- Etude spectrographique RMN des pyrazoles synthétisés 63
E)- Synthèse des 1H et 2H chloro-4 pyrazolo[4,3-c] pyridines ..... 63
F)- Etude de la substitution nucléophile des 1H et 2H pyrazolo[4,3-c]pyridines ..... 63

G)- Etude spectrographique RMN des 1H et 2H pyrazolo [4,3-c] pyridines ..... 63

- Partie expérimentale ..... 69

CHAPITRE IV - Etude cinétique de la substitution nucléophile de quelques chloro-2 pyridines condensées ..... 78

A)- Etude cinétique de la substitution nucléophile du méthyl-1 chloro-4 aza-5 indole 47a par la pipéridine ..... 80

B)- Etude cinétique de la substitution nucléophile par la pipéridine des chloro-4 furo [3,2-c] pyridines 96a et 97 ..... 84

C)- Etude cinétique de la substitution nucléophile par la pipéridine des phényl-1 chloro-4 1H pyrazolo [4,3-c] pyridine 147a et benzyl-1 chloro-4 1H pyrazolo [4,3-c] pyridine 147b ..... 87

- Partie expérimentale ..... 91

CHAPITRE V - Résultats des études biologiques effectuées avec certains des composés synthétisés . 95

A)- Activité antimitotique in vitro de quelques déaza-analogues de purines synthétisés ..... 95

B)- Activité cytotoxique et bactéricide de la dinitro-2,7 dihydro-4,5 oxo-4 furo [3,2-c] pyridine 23 et de chloro-4 dinitro-2,7 furo [3,2-c] pyridine 97 ..... 97

- Partie expérimentale ..... 99

CONCLUSIONS ..... 100

BIBLIOGRAPHIE ..... 104